

尿路感染に対する BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的臨床的検討

大井好忠・川島尚志・後藤俊弘・小島道夫・岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

阿世知節夫・坂本日朗

鹿児島市立病院泌尿器科

永田進一・陳英輝

佐賀県立病院好生館泌尿器科

長沼弘三郎・池田耕治・川原元司

国立都城病院泌尿器科

才田博幸

鹿児島県立大島病院泌尿器科

柿木敏明・花房明憲

国立指宿病院泌尿器科

β -lactamase inhibitor である Clavulanic acid と Amoxicillin の合剤である BRL25000 について、尿路感染症分離菌に対する抗菌力、健康成人における吸収・排泄を測定するとともに、尿路感染症にたいする臨床効果ならびに副作用について検討した。

E. coli に対する抗菌力は 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml 接種ともに Clavulanic acid の併用により Amoxicillin の抗菌力が増強されることが認められた。*Enterobacter*, *Serratia* に対しても 1~数段階感受性が増強された。

本剤 750 mg 経口投与後の Amoxicillin の血中濃度の推移は空腹群の方が早くピークに達し、早く減衰したが、空腹群、非空腹群のピーク値に大差はなかった。Clavulanic acid の血中濃度は空腹群の方が高かった。血中の Amoxicillin/Clavulanic acid 濃度比は非空腹群の 30 分値を除きすべて 3 以上であり、尿中の濃度比は Amoxicillin が極めて高値となった。

急性単純性膀胱炎 8 例はすべて著効、慢性複雑性尿路感染症 19 例の総合有効率は 47.4% であり、副作用は認められなかった。

グラム陰性桿菌に対しても抗菌力をもつ Aminobenzyl penicillin, Ampicillin (ABPC) が臨床に供せられて久しく、確かにグラム陽性球菌にしか抗菌力を示さなかった Benzyl penicillin (PC-G) 以後の penicillin の開発の歴史において画期的な発見であった。また、ABPC 耐性菌が penicillinase (PCase) 産生株であることも判明していた¹⁾。

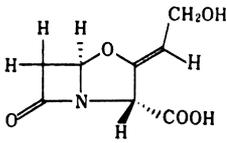
一方 ABPC の血中濃度を維持するために masked compound として開発されてきた抗生剤に Amoxicillin²⁾ (AMPC), Talampicillin³⁾ (TAPC), Bacampicillin⁴⁾ (BAPC), Pivampicillin⁵⁾ (PVPC) がある。しかしこれらの抗生剤は体内で脱エステル化され、ABPC としての抗菌力を発揮するものの、PCase に対しては ABPC と同様に無力である。

尿中に排泄された ABPC は尿中に存在する PCase 産生菌により容易に加水分解され、不活化されることを報告した⁶⁾。

耐性ブドウ球菌に対して、その PCase によって不活化されない penicillin として Oxacillin 系 penicillin が開発されてきたが、これらの penicillin はグラム陰性桿菌には抗菌力を持つにいたらず、またグラム陰性桿菌の産生する β -lactamase に対して阻害物質たり得るかどうかという検討もなされてきたが、その親和性は可逆性であり、 β -lactamase inhibitor とはなり得なかった⁷⁾。Clavulanic acid (CVA) は β -lactamase inhibitor として認められてきた⁸⁻¹⁰⁾。

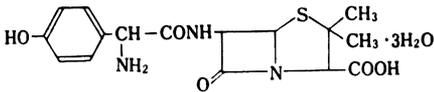
本剤はその CVA (Fig. 1) と AMPC (Fig. 2) の合剤であり、AMPC 耐性菌にも抗菌力が発揮されることが

Fig. 1 Structure of clavulanic acid



z-(2R, 5R)-3-(β-hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-(3, 2, 0) heptane-2-carboxylic acid

Fig. 2 Structure of amoxicillin



意図されたものである。今回本剤の尿路感染症分離菌に対する抗菌力、本剤中の CVA と AMPC の吸収・排泄を測定するとともに、尿路感染症患者に本剤を投与した臨床効果ならびに副作用について検討したのでその成績を報告する。

I. 実験方法ならびに材料

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

鹿児島大学泌尿器科において尿路感染症患者から分離された、*E. coli* 27 株、*Enterobacter* 27 株、*S. marcescens* 27 株計 81 株に対する本剤の抗菌力を、日本化学療法学会標準法に従って、平板希釈法により 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml 接種で測定した。使用培地は Heart infusion agar (栄研, pH 7.0) を用い、細菌接種には佐久間製作所製 implanter を用いた。

2) 吸収・排泄

健康成人 4 名を空腹群と食事摂取群に分け、1 週間間隔で BRL25000 を 750 mg 経口投与した。内服後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間後に採血し、遠心沈澱のち血清を分離し、測定までの間は 4°C に保存した。採尿は内服後 2, 4, 6 時間目に行ない、メスシリンダーで尿量測定のうち、その一部を同様に保存した。AMPC ならびに CVA の原末を 0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 6.5) に溶解したのち、血中濃度測定用には モニトロール I 血清 (デイド社) で、尿中濃度測定用には 0.1 M クエン酸緩衝液で倍数希釈した溶液で標準曲線を得た。検定菌としては AMPC 測定には *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を、CVA 測定には *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 株を用いた。測定には薄層カップ法を用い、培地は Heart infusion agar (栄研 pH 7.0) を用いた。阻

止円はノギスで 0.1 mm まで測定した。なお CVA 測定用には PC-G を最終濃度 $60 \mu\text{g/ml}$ 加えた。

2. 臨床的検討

鹿児島大学ならびに関連病院泌尿器科を昭和 55 年 4 月より 10 月までに受診した急性単純性膀胱炎 8 例、慢性複雑性尿路感染症 19 例計 27 例を対象とした。これらの症例は大部分が UTI 薬効評価基準 (第 2 版)¹¹⁾ の患者条件を満たした。投与量は原則として 1 日量本剤 1.5 g を分 4 とし、急性単純性膀胱炎には 3 日間、慢性複雑性尿路感染症には 5 日間投与し、それぞれ 4 日目、6 日目に上記基準にもとづいて臨床効果を判定した。自覚的副作用についての問診は主治医の判断のできる限り詳細に行なうこととした。本剤投与前後において可能なかぎり、末梢血、GOT, GPT, alkaline phosphatase (ALP), BUN, creatinine を測定することとした。

II. 実験成績

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

E. coli に対する本剤の MIC は Fig. 3 に示したように 10^8 cells/ml 接種で $25 \mu\text{g/ml}$ に感受性のピークがあり、 $25 \mu\text{g/ml}$ 以下に 20 株 (74.1%) が分布したが、AMPC では $>200 \mu\text{g/ml}$ にピークを認め、17 株 (63%) が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、耐性株が多いことが示された。したがって明らかに本剤では AMPC 単独よりも AMPC 含量が少ないにもかかわらず、AMPC に比べ本剤の感受性が増強されたことは、CVA が β -lactamase inhibitor として *E. coli* の産生する β -lactamase に対して不可逆的に作用し、その結果本剤中の AMPC が有効に抗菌力を発揮したものと考えられる。 10^6 cells/ml 接種では本剤は $25 \mu\text{g/ml}$ と $3.12 \mu\text{g/ml}$ に二峰性の感受性分布を示した。その結果 $3.12 \mu\text{g/ml}$ 以下に 11 株 (40.7%) が分布し、 $25 \mu\text{g/ml}$ 以下に 23 株 (85.2%) が分布した。この事実は接種菌量の減少に伴う β -lactamase の相対的減量と相まって、 β -lactamase inhibitor が有効に作用したと推定された。AMPC では $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布する株数が Fig. 4 のように、9 株 (33.3%) に増加したが、依然として $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 17 株 (63%) 存在した。また 10^6 cells/ml 接種群で $100 \mu\text{g/ml}$ 以上耐性株が 2 株 (7.4%)、 10^8 cells/ml 接種群で 4 株 (14.8%) 本剤においてみられた理由は、本剤の配合比が CVA 1 : AMPC 2 であることと関与すると思われる。

Enterobacter 27 株に対しては 10^8 cells/ml 接種で AMPC は、1 株の $3.12 \mu\text{g/ml}$ 感受性株を除く 26 株は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上耐性であった (Fig. 5)。

しかし本剤では $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌が 15 株

Fig. 3 Sensitivity of 27 strains of *E. coli* isolated from UTI, 10^8 cells/ml

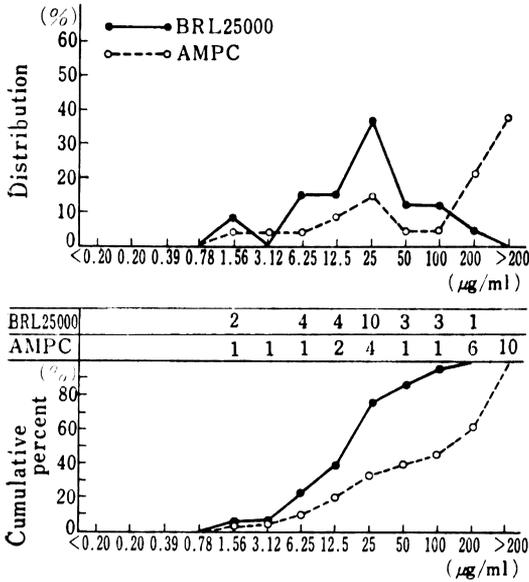


Fig. 5 Sensitivity of 27 strains of *Enterobacter* isolated from UTI, 10^8 cells/ml

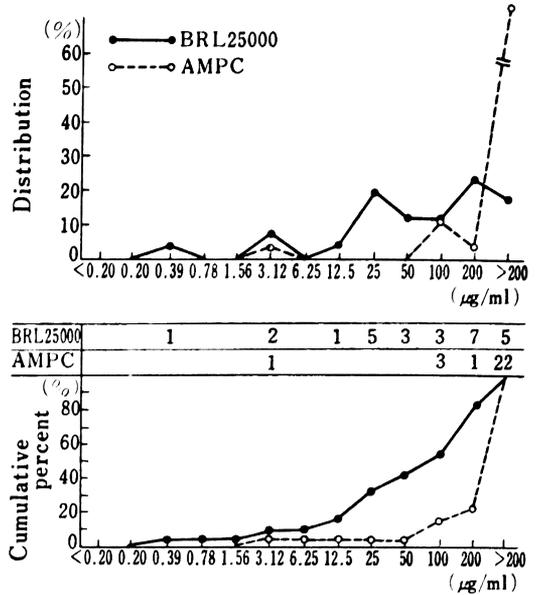


Fig. 4 Sensitivity of 27 strains of *E. coli* isolated from UTI, 10^8 cells/ml

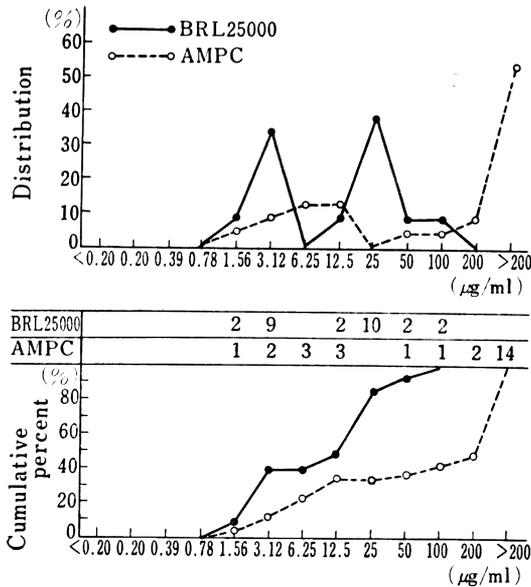


Fig. 6 Sensitivity of 27 strains of *Enterobacter* isolated from UTI, 10^8 cells/ml

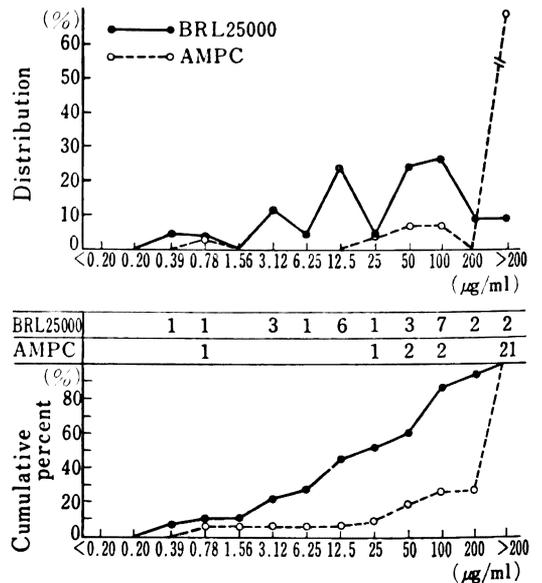
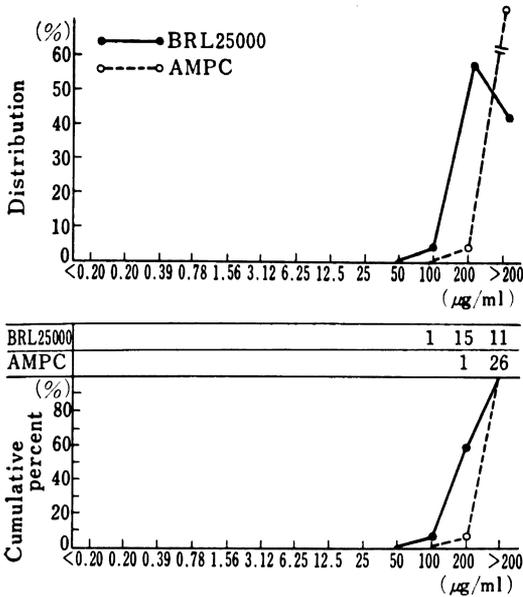


Fig. 7 Sensitivity of 27 strains of *S. marcescens* isolated from UTI, 10^8 cells/ml

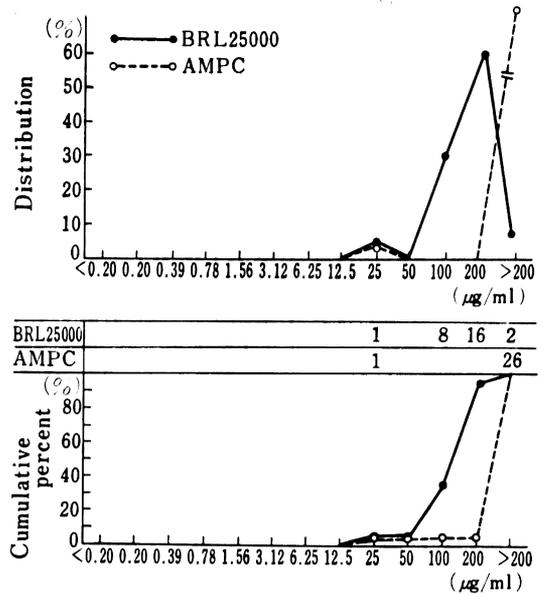


(55.6%) 認められたが、残りの 12 株は 0.39~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。したがって 50% MIC は 50~100 $\mu\text{g/ml}$ となった。 10^8 cells/ml 接種では AMPC に対して 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上耐性菌は 3 株減少したものの 23 株 (85.2%) に認められた。本剤では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ に二峰性の感受性ピークが認められるにいたり、Fig. 6 に示したように、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 12 株 (44.4%) が分布した。Fig. 5, 6 の累積感受性曲線からも、AMPC の抗菌力に比べ、本剤のそれが増強されていることが判明した。

S. marcescens 27 株に対する AMPC の抗菌力は 10^8 cells/ml ですべて 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であるが、本剤では 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、1 段階の差がみられた (Fig. 7)。 10^8 cells/ml 接種では AMPC は 1 株を除きすべて 200 $\mu\text{g/ml}$ より耐性であり、本剤も 1 株を除き 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した (Fig. 8)。したがって本剤の抗菌力は *S. marcescens* に対しては発揮し難いと考えられた。

AMPC と本剤の感受性相関を *E. coli* についてみたのが Fig. 9 である。 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml 接種群とも AMPC に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性株では 1~2 段階本剤による感受性の増強が得られたが、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株においては 10^8 cells/ml 接種群で 1~5 段階、 10^6 cells/ml 接種群においては 1~7 段階も感受性が増強された。*Enterobacter* に対しても同様の傾向が

Fig. 8 Sensitivity of 27 strains of *S. marcescens* isolated from UTI, 10^8 cells/ml



認められ、Fig. 10 のように、特に 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上耐性株で 10^8 cells/ml 接種で 1~4 段階、 10^6 cells/ml 接種で 1~7 段階感受性側にシフトした。しかし Fig. 11 のように *S. marcescens* ではその傾向は乏しく 10^8 cells/ml 接種で 1 段階、 10^6 cells/ml 接種で 1~2 段階感受性側に移行したのみであった。一方 AMPC に 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上耐性株で、CVA の併用によっても MIC 値に変動がみられなかった菌株が、*Enterobacter* の 10^8 cells/ml 接種群で 5 株 (18.5%)、 10^6 cells/ml 接種群で 2 株 (7.4%)、*S. marcescens* の 10^8 cells/ml 接種群で 11 株 (40.7%)、 10^6 cells/ml 接種群で 2 株 (7.4%) 認められ、CVA によって不可逆的に不活性化されない酵素を産生する菌株の存在が示唆された。

2) 吸収・排泄

健康成人男子 4 名を空腹群と軽食摂取の非空腹群に 2 分して、本剤 750 mg を経口投与した時の AMPC の血中濃度を *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌として測定した。その結果空腹群の 2 名の平均値で 2 時間後に血中濃度はピークに達し 5.0 $\mu\text{g/ml}$ となり、6 時間値 1.7 $\mu\text{g/ml}$ と激減した。実測値で 1 例は 1 時間後にピーク濃度が得られており個人差は否定できない。非空腹群では実測値、平均値ともに 4 時間後に最高血中濃度が得られ 5.4 $\mu\text{g/ml}$ であり、6 時間後も 3.4 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示した (Fig. 12)。

Fig. 9 Correlogram between BRL25000 and AMPC *E. coli*, 27 strains

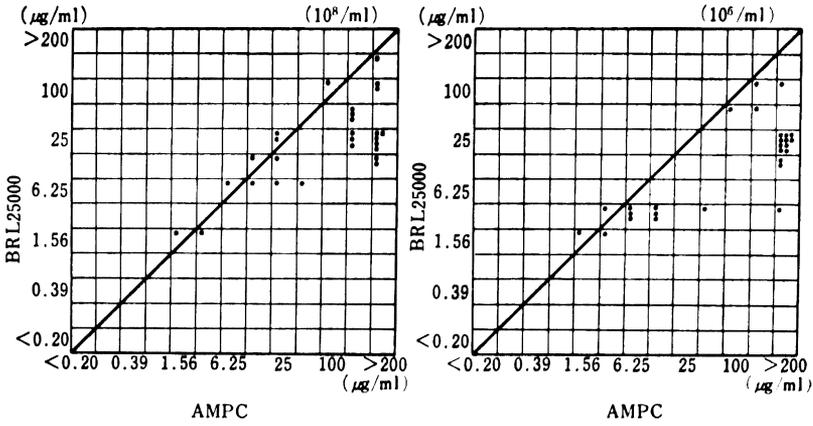


Fig. 10 Correlogram between BRL25000 and AMPC *Enterobacter*, 27 strains

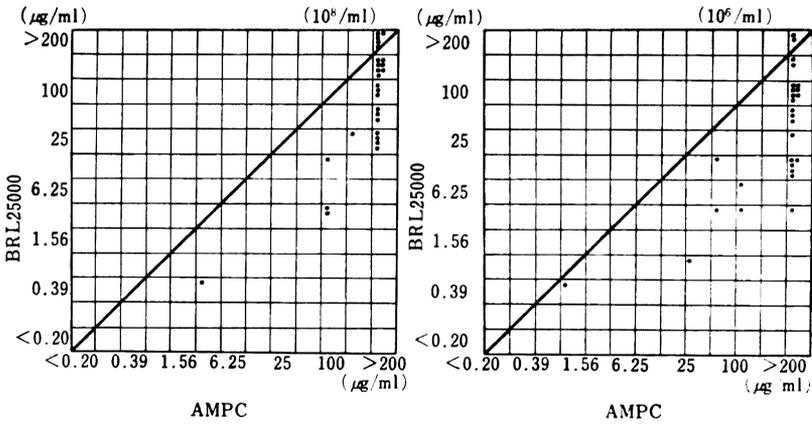
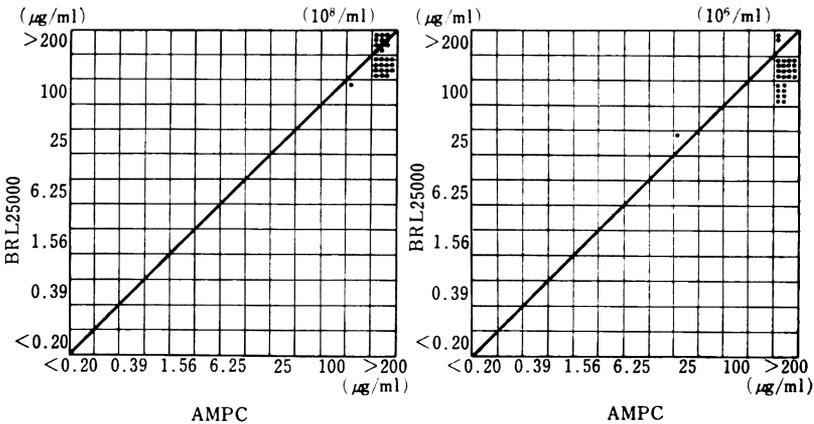


Fig. 11 Correlogram between BRL25000 and AMPC *S. marcescens*, 27 strains



あらかじめ PC-G を培地中に混じ、 β -lactamase をフルに induce するように計らい、*K. pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌として合剤中の CVA を測定した結果、空腹群、非空腹群とも平均値では 2 時間後に血中濃度のピークが認められ、それぞれ 1.07 $\mu\text{g/ml}$, 0.41 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし血中濃度は空腹群で高く、非空腹群で低い傾向がみられた (Fig. 13)。したがって空腹群では AMPC と CVA の血中濃度推移はほぼ一致するが、非空腹群では AMPC の血中移行が遅れる傾向にあるといえる。

Fig. 12 Serum level of amoxicillin, BRL 25000 750 mg p.o., cup method, *M. luteus* ATCC 9341

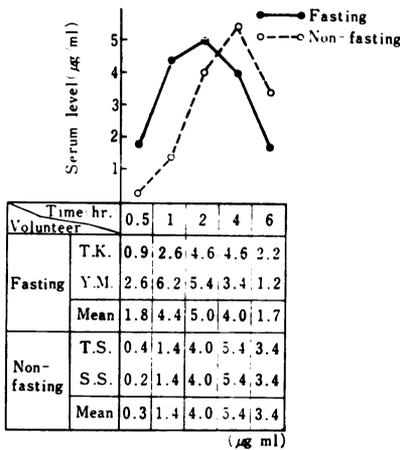
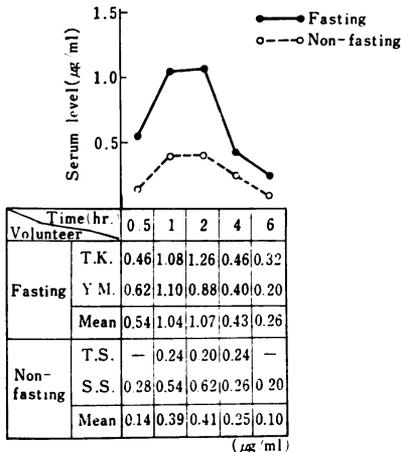


Fig. 13 Serum level of clavulanic acid, BRL 25000 750 mg p.o., cup method, *K. pneumoniae* ATCC 29665



AMPC の尿中回収率は 6 時間までに空腹群では平均値で 44.8%, 非空腹群では 40.8% であった。尿中濃度は空腹群では最初の 2 時間尿中濃度が高く、平均 1,190

Fig. 14 Urinary excretion of amoxicillin, BRL 25000 750 mg p.o., cup method, *M. luteus* ATCC 9341, n=2

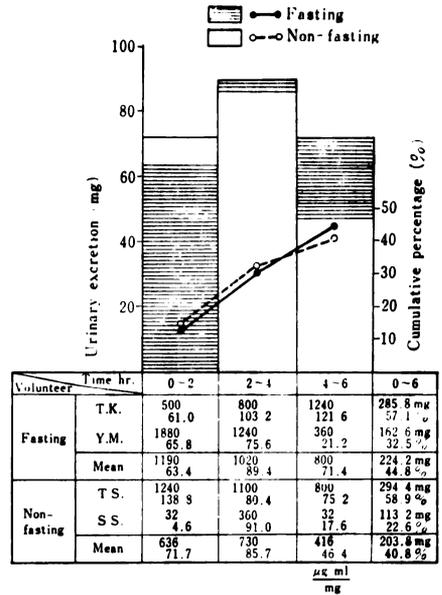
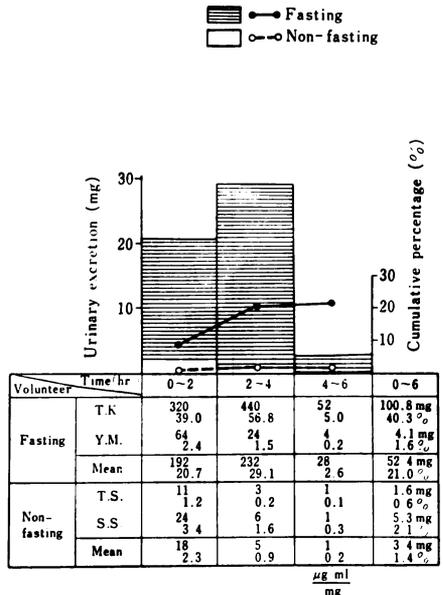


Fig. 15 Urinary excretion of clavulanic acid, BRL25000 750 mg p.o., cup method, *K. pneumoniae* ATCC 29665, n=2



μg/ml に達したが、非空腹群では 2~4 時間尿中濃度の方が高く 730 μg/ml であった (Fig. 14)。CVA の尿中回収率は空腹群で 6 時間までに 21%、非空腹群で 1.4% にすぎなかった。尿中濃度は空腹群では平均値では 2~4 時間値が最も高く 232 μg/ml に達したが、非空腹群では尿中濃度が低く、実測値でも最高尿中濃度は 0~2 時間値の 24 μg/ml にすぎなかった (Fig. 15)。

血中における AMPC と CVA の比は空腹群では 30 分 3.3、1 時間 4.2、2 時間 4.7 であり、5 以下の比率になっているが、4 時間以後では 5 以上の比率になる。非空腹群では 30 分 2.1、1 時間 3.6 であるが 2 時間以降は 10 以上の比率になった。尿中における AMPC と CVA の比は空腹群では最初の 2 時間で 6.2、2~4 時間で 4.4 であるが 4~6 時間では 28.7 と大となり、非空腹群では 36.3~452.2 となった (Table 1)。

2. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎 8 例に対する臨床効果は UTI 薬効評価基準 (第 2 版) に準じて判定すると、3 日間投与により、全例自覚症状、膿尿、細菌尿は消失し著効と判定

され、総合有効率 100% となった (Table 2, 3)。細菌学的には *E. coli* 6 例、*S. epidermidis* 2 例はすべて除菌された。したがって本症に対しては AMPC 250 mg、CVA 125 mg の合剤である本剤を 1 日 4 回、3 日間の投与で充分治療効果が期待できるものと思われた。

Table 1 Concentration ratio of clavulanic acid to amoxicillin after oral administration of BRL25000

	in the serum				
	30'	1'	2'	4'	6'
Fasting group	3.3	4.2	4.7	9.3	6.6
Non-fasting group	2.1	3.6	9.8	21.6	34.0
	in the urine				
	0~2'	2~4'	4~6'		
Fasting group	6.2	4.4	28.7		
Non-fasting group	36.3	155	452.2		

AMPC/CVA

' : minutes, " : hours

Table 2 Clinical summary of BRL25000 in acute uncomplicated cystitis

No.	Case	Age	Sex	Dosage (g×days)	Bacteria isolated	Judgement by UTI criteria			Side effect
						Symptom	Pyuria	Overall clinical efficacy	
1	Y. M.	42	F	1.5×3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	++	++	Excellent	-
					(-)	-	-		
2	M. N.	38	F	1.5×3	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁶	++	++	Excellent	-
					(-)	-	-		
3	R. T.	22	F	1.5×3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	++	++	Excellent	-
					(-)	-	-		
4	Y. I.	33	F	1.5×3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	++	++	Excellent	-
					(-)	-	-		
5	T. T.	69	F	1.5×3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	++	++	Excellent	-
					(-)	-	-		
6	A. H.	31	F	1.5×3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	++	++	Excellent	-
					(-)	-	-		
7	R. S.	48	F	1.5×3	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵	++	++	Excellent	-
					(-)	-	-		
8	M. H.	54	F	3.0×3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	+++	++	Excellent	-
					(-)	-	-		

Table 4 Clinical summary of BRL25000 in chronic complicated UTI cases

No.	Case	Age	Sex	B.W. kg	Diagnosis	Underlying condition	UTI group	Dosage (g×day)	Bacteria * isolated	Judgement by UTI criteria			Remarks (Pretreatment)	Side effect
										Symptom	Pyuria	Overall clinical efficacy		
9	K. S.	24	M		C.C.C.	Neurogenic bladder	G-1	1.5 × 5	<i>P.aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>P.aeruginosa</i> 10 ⁷	-	±	Poor	ST 960mg × 14 days	-
10	S. K.	80	M	42	C.C.C.	P.C.	G-1	1.5 × 5	<i>Enterobacter</i> 10 ⁷ <i>P.aeruginosa</i> 10 ⁷	-	++	Poor		-
11	T. W.	87	M		C.C.C.	Neurogenic bladder	G-1	1.5 × 5	<i>P.aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>P.aeruginosa</i> 10 ⁶	-	±	Poor		-
12	Y. I.	42	M	66	C.C.C.	Neurogenic bladder	G-1	1.5 × 5	<i>Enterobacter</i> 10 ⁴ <i>E.coli</i> 10 ⁴	-	++	Poor		-
13	M. I.	80	M	50	C.C.C.	B.P.H.	G-1	1.5 × 5	<i>P.mirabilis</i> 10 ⁵ GNF 10 ⁴	-	+	Poor	ABPC + MDPC 1.5g × 14 days	-
14	S. S.	65	M	50	C.C.C.	Vesical stone	G-4	1.5 × 5	GNB (-) 10 ⁴	-	++	Excellent	ABPC 2g × 14 days	-
15	I. I.	67	M	51	C.C.C.	B.T.	G-6	1.5 × 5	<i>K.pneumoniae</i> 10 ⁶ <i>S.faecalis</i> 10 ⁶ <i>S.faecalis</i> 10 ⁶	-	++	Poor		-
16	A. S.	12	F		C.C.C.	Urethro stenosis	G-4	1.5 × 5	GNB (-) 10 ⁷	-	++	Excellent	PPA 750mg × 26 days	-
17	Y. T.	76	M	54	C.C.C.	P.C.	G-5	1.5 × 5	<i>P.citrea</i> 10 ⁶ <i>K.pneumoniae</i> 10 ⁶ <i>E.coli</i> 10 ⁶	-	±	Moderate	ABPC 1g × 6 days	-
18	M. T.	64	M		C.C.C.	B.P.H.	G-4	1.5 × 3	<i>E.coli</i> (-) 10 ⁷	++	+	Moderate		-
19	Y. N.	75	M		C.C.C.	B.P.H.	G-4	1.5 × 5	<i>P.aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>P.aeruginosa</i> 10 ⁶	-	++	Poor		-
20	S. I.	72	M		C.C.C.	Foreign body of bladder	G-4	1.5 × 5	<i>Enterobacter</i> 10 ⁷ <i>Enterobacter</i> 10 ⁷	-	+++	Poor		-
21	T. K.	85	M	46	C.C.C.	B.P.H.	G-1	1.5 × 5	GNB (-) 10 ⁴	++	-	Excellent		-
22	T. I.	67	M	54	C.C.P.	U-C-stomy	G-1	1.5 × 5	<i>P.reitteri</i> 10 ⁶	-	++	Moderate	PPA 750mg × 30 days	-
23	T. T.	51	F	58	C.C.P.	U-C-stomy	G-5	1.5 × 5	<i>P.aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>S.faecalis</i> 10 ⁶ <i>P.aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>S.marcescens</i> 10 ⁶	-	+	Poor	ST 960mg × 30 days	-
24	S. K.	68	M	66	C.C.C.	B.P.H.	G-2	1.5 × 5	<i>S.marcescens</i> 10 ⁵ (-)	-	++	Moderate	ABPC + MDPC 1.5g × 6 days	-
25	S. K.	75	M	42	C.C.C.	Neurogenic bladder	G-5	1.5 × 5	<i>P.aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>S.faecalis</i> 10 ⁷	-	++	Excellent		-
26	M. M.	47	M	50	C.C.C.	Neurogenic bladder	G-4	1.5 × 5	<i>P.aeruginosa</i> 10 ⁵ (-)	-	++	Excellent	PMPC 150mg × 14 days	-
27	M. O.	63	M	56	C.C.P.	U-C-stomy	G-1	1.5 × 5	<i>P.mutgensis</i> 10 ⁷ <i>P.reitteri</i> 10 ⁷	-	++	Poor	AMPC 750mg × 25 days	-

* Before
After

C.C.C. : Chronic complicated cystitis
C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
P.C. : Prostatic cancer
B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy
B.T. : Bladder tumor
U-C-stomy : Uretero-cutaneo-stomy

Table 5 Overall clinical efficacy of BRL25000 in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	5	1	3
Suppressed				
Replaced			4	4 (21.1%)
Unchanged	1		5	6 (31.6%)
Efficacy on pyuria	6 (31.6%)	1 (5.3%)	12 (63.2%)	Case total 19
 Excellent	5 (26.3%)		Overall effectiveness rate 9/19 (47.4%)	
 Moderate	4 (21.1%)			
 Poor (or failed)	10 (52.6%)			

Table 6 Overall clinical efficacy of BRL25000 classified by type of infection

Group		No. of cases	Percent of total(%)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate (%)
Single Infec- tion	1st gr. (Indwelling catheter)	8	42.1	1	1	6	25.0
	2nd gr. (Post prostatectomy)	1	5.3		1		100
	3rd gr. (Upper U.T.I.)						
	4th gr. (Lower U.T.I.)	6	31.5	3	1	2	66.7
	Sub total	15	78.9	4	3	8	46.7
Mixed Infec- tion	5th gr. (Indwelling catheter)	3	15.8	1	1	1	66.7
	6th gr. (No indwelling cathe.)	1	5.3			1	0
	Sub total	4	21.1	1	1	2	50.0
	Total	19	100	5	4	10	47.4

慢性複雑性尿路感染症患者 19 例に対する本剤の臨床効果を症例 16 の 12 歳の 1 例と症例 18 の 3 日間投与例を加えて Table 4 に一覽した。総合臨床効果では細菌尿の消失が 9 例 (47.4%) に認められたが、不変 6 例 (31.6%)、菌交代 4 例 (21.1%) であり、膿尿に対しては、6 例 (31.6%) が消失、1 例 (5.3%) が改善を示した。その結果 UTI 薬効評価基準 (第 2 版) に準じて判定すると Table 5 に示したように著効 5 例 (26.3%)、有効 4 例 (21.1%) となり、総合有効率は 47.4% となった。病態群別臨床効果を Table 6 に示した。細菌学的

S. marcescens, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri* が全株消失し、*S. faecalis*, *Enterobacter* も 3 株中 2 株が消失し、23 株中 17 株 (73.9%) が除菌された。

できる限り詳細に問診したが 27 例すべての症例で自覚的副作用は認められなかった。末梢血ならびに血液生化学的検査においても AI-P が 1 例で異常値から異常値への変動を示したが、他の検査項目で正常から異常値へ変動を示した症例は認められなかった (Fig. 16)。

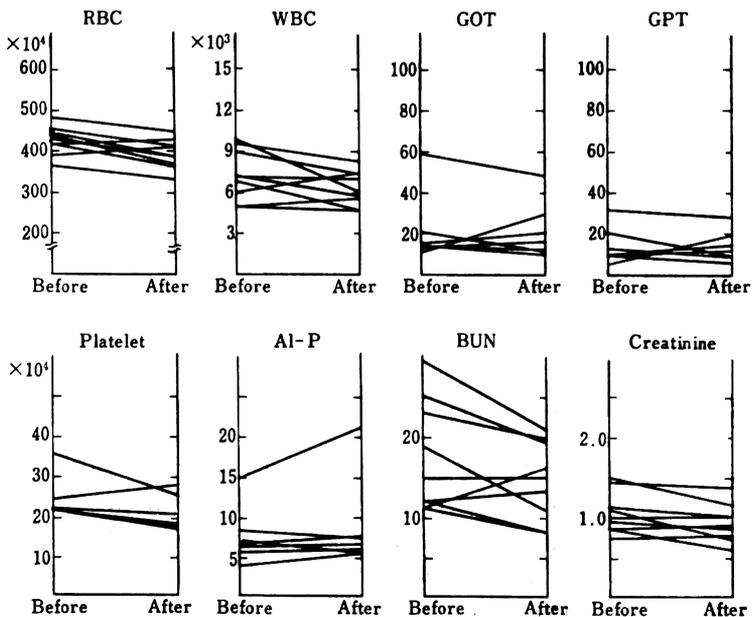
III. 考 察

細菌感染症の化学療法において ABPC の果たしてきた功績は大きい。初期化学療法時代にグラム陰性桿菌に

Table 7 Bacteriological response of BRL25000 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. faecalis</i>	3	2 (66.7%)	1	
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	0	1
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)	0	
<i>Enterobacter</i>	3	2 (66.7%)	1	
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	0	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	0	
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100%)	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	6	2 (33.3%)	4	1
<i>P. cepacia</i>	1	1 (100%)	0	
GNB	3	3 (100%)	0	
GNF				1
Total	23	17 (73.9%)	6	5

Fig. 16 Laboratory test before and after treatment with BRL25000



も抗菌力をもつ penicillin 剤として非常に有用であったこと、注射剤・経口剤の両方が使用可能であったこと、以後の経口 ABPC 剤の原型として masked compound である AMPC, TAPC, PVPC, BAPC の開発に貢献したと考えられるからである。しかしグラム陰性桿菌の中

でも *E. coli* と、ごく一部の腸内細菌にしか抗菌スペクトルを持たないこと、耐性菌が増加していること¹²⁾、 β -lactamase により容易に不活性化される⁹⁾ことも事実である。尿中に存在する細菌により ABPC, AMPC とも不活性化されること、 β -lactamase 産生株が ABPC に対し

て高度耐性株であることを報告した⁹⁾。したがって現状では尿路感染症において ABPC または AMPC の効果が期待できるのは、*E. coli*、ブドウ球菌が起炎菌である急性単純性膀胱炎であろう。今回測定した AMPC の尿路感染症分離菌に対する抗菌力を測定した成績でも、*E. coli* に対しては 100 µg/ml 以上耐性が 10⁸ cells/ml 接種で 27 株中 17 株 (63%)、10⁶ cells/ml 接種でも同様の成績であった。*Enterobacter*, *S. marcescens* に対してはさらに耐性であった。

細菌が抗菌剤に対して耐性を獲得する機構は種々あるが、β-lactam 系薬剤耐性の主因は β-lactamase による薬剤の加水分解による不活化である¹⁾。ブドウ球菌の産生する β-lactamase に対抗するために耐性ブドウ球菌用 penicillin として Oxacillin 系 penicillin が開発されてきたが、グラム陰性菌に抗菌力をもつにいたらず、Cloxacillin, Dicloxacillin が β-lactamase inhibitor となり得るかどうかという検討もなされてきたが、可逆的結合にしか過ぎず、β-lactamase inhibitor といえるほど充分な作用は得られなかった^{6,7)}。Cephalosporin の母核の 7 位にメトキシ基をもつ Cephameycin 系抗生剤が β-lactamase に抵抗性があることが判明したが、β-lactam 系経口剤には応用されていない。β-lactamase に不可逆的に反応して β-lactam 系抗生剤の不活化を阻害し得る薬剤は化学療法に関与するものにとって久しく待望されてきた。*Streptomyces* 属から産生される β-lactamase inhibitor の検索は本邦でも行なわれてきた¹³⁻¹⁵⁾。

CVA は 1976 年 *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 株から分離された^{8,9)}。CVA は *E. coli*, *K. aerogenes*, *P. mirabilis*, *S. aureus* が産生する β-lactamase はよく阻害するが、*P. aeruginosa*, *E. cloacae* が産生する cephalosporinase と *E. coli* の chromosome 伝達性 β-lactamase は阻害し得ないことが認められている⁹⁾。また各種細菌に対して ABPC, AMPC また Carbenicillin (CBPC) などに CVA を添加することにより抗菌力が增強することが認められている^{9,10,16)}。

AMPC 2 : CVA 1 の合剤である BRL25000 の *E. coli* に対する抗菌力は、Fig. 3, 4, 9 のように AMPC の MIC に比べかなり感受性側にシフトし、*E. coli* が産生する β-lactamase は本剤により阻害されることが示された。しかし、10⁸ cells/ml, 10⁶ cells/ml 接種群ともに 100 µg/ml 以上耐性株が存在し、少数株ではあるが尿路感染症由来 *E. coli* にも chromosome 伝達性 β-lactamase 産生株があることが示唆された。本来 cephalosporinase 産生菌である *Enterobacter*, *Serratia* においても CVA の添加により感受性の増強が認められたことは興味深

い。

CVA の少量添加によって各種細菌に対する penicillin 系抗生剤, Cephaloridine の抗菌力が增強されているが^{9,10,16)}、群馬大学微生物学教室において行なわれた AMPC と CVA の配合比の各種細菌に対する抗菌力に及ぼす検討成績では 1 : 1 から AMPC 2 : CVA 1 の配合比で最も強い相乗の抗菌力が得られている¹⁷⁾。したがって本剤の配合比 2 : 1 の意図は肯定される。しかし Table 1 に示したように、本剤経口投与後の血中における AMPC 濃度と CVA 濃度の比は、非空腹群の 30 分値ではほぼ 2 : 1 となった以外は、常に 3 : 1 以上となった。尿中濃度においても空腹群の 4 時間までの尿中において 6.2 : 1 ~ 4.4 : 1 の比率で測定されたが、以後は AMPC の比が大となり、非空腹群では尿中においては極端に AMPC の比が大となった。*in vitro* で示される CVA の β-lactamase による β-lactam 系抗生剤の不活化防止が、*in vivo* で期待されるためには感染病巣内で至適配合比が得られなければならないとするならば、尿路感染症治療にあたっては尿中における両剤の比が適切になるような投与方法を検討することが大切ではないかと考えられる。

しかし急性単純性膀胱炎の起炎菌 *E. coli* 6 例, *S. epidermidis* 2 例, 慢性複雑性尿路感染症の起炎菌 *E. coli* 1 例, *S. faecalis* 3 例の除菌効果が良好であったことも事実であり、本来 AMPC では抗菌力が及ばない *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, インドール陽性 *Proteus* でも良好な除菌効果が認められた。したがって CVA はすべての β-lactamase を阻害するものではないが、β-lactam 系抗生剤との併用効果は充分にあると考えられる。問題はどの β-lactam 系抗生剤と併用した方がよいかということになるが、対象となる起炎菌に応じて感染病巣内濃度比を考慮して選択されることになろう。今回本剤を用いた複雑性尿路感染症の治療成績では除菌率は比較的良好であるが、膿尿の改善が今一步のために総合有効率が 47.4% という結果となった。自覚的副作用が非常に少ないので、尿路感染症においては CVA の配合比を大にして検討してみる必要もあると考えられる。

IV. ま と め

尿路感染症患者から分離した細菌のうち、*E. coli*, *Enterobacter*, *Serratia* に対する抗菌力を測定し、CVA が AMPC の抗菌力を增強することを認めた。本剤投与後の血中・尿中濃度における AMPC と CVA 比は 2 以上になる時間帯が長いことを述べた。また急性膀胱炎ならびに慢性複雑性尿路感染症患者計 27 例に対する本剤の臨床効果について報告した。

文 献

- 1) 澤井哲夫, 山岸三郎: ペニシリナーゼによる β -ラクタム抗生剤耐性, 三橋 進編 薬剤耐性機構の生化学。165~182 頁, 学会出版センター, 東京, 1981
- 2) 大井好忠, 川島尚志, 加治木邦彦, 角田和之: 女子急性単純性膀胱炎に対する Amoxicillin の使用成績。Chemotherapy 21(8): 1723~1727, 1973
- 3) CLAYTON, J. P.; M. COLE, S. W. ELSON & H. FERRES: BRL 8988 (Talampicillin), a well-absorbed oral form of ampicillin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 5(6): 670~671, 1974
- 4) 川島尚志, 大井好忠, 後藤俊弘, 角田和之, 岡元健一郎: 尿路感染症における Bacampicillin の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-4): 310~317, 1979
- 5) 石神襄次, 他 (13 施設及び関連施設): Pivampicillin の二重盲検法による急性下部尿路感染症に対する臨床評価。Chemotherapy 22(4): 645~653, 1974
- 6) 大井好忠, 岡元健一郎, 川島尚志, 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 中牟田誠一, 江藤耕作, 三好信行: 尿路感染症における β -lactamase の基礎的臨床的研究。西日泌尿 41: 1055~1068, 1979
- 7) 横田 健: β -lactam 薬剤の抗菌力, とくに β -lactamase に対する安定性について。Chemotherapy 27(2): 211~221, 1979
- 8) BROWN, A. G.; D. BUTTERWORTH, M. COLE, G. HANSCOMB, J. D. HOOD, C. READING, & G. N. ROLINSON: Naturally-occurring β -lactamase inhibitors with antibacterial activity. J. Antibiot. 29(6): 668~669, 1976
- 9) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a β -lactamase-inhibiting β -lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11(5): 852~857, 1977
- 10) NEU, H. C. & FU K. P.: Clavulanic acid, a novel inhibitor of β -lactamases. Antimicrob. Agents & Chemoth. 14(5): 650~655, 1978
- 11) 大越正秋, 河村信夫: 尿路感染症における薬効評価基準。臨泌 34(1): 85~91, 1980
- 12) 後藤俊弘, 池林敏一郎, 野辺 崇, 角田和之: 尿路分離菌とその薬剤感受性について—松江市立病院における過去5年間の臨床検討—。西日泌尿 39: 276~285, 1977
- 13) HATA, T.; S. OMURA, Y. IWAI, H. OHNO, H. TAKESHIMA & N. YAMAGUCHI: Studies on penicillinase inhibitors produced by microorganisms. J. Antibiot. 25(8): 473~474, 1972
- 14) MIYAMURA, S. & H. OCHIAI: Progress in Chemotherapy: Proceedings of the 8th International Congress of Chemotherapy, Athens, 1973. American Society of Microbiology, Washington, D. C. vol. 1, pp. 218~254, 1977
- 15) UMEZAWA, H.; S. MITSUHASHI, M. HAMADA, S. IYOBE, S. TAKAHASHI, R. UTAHARA, Y. OSATO, S. YAMAZAKI, H. OGAWARA & K. MAEDA: Two β -lactamase inhibitors produced by a *Streptomyces*. J. Antibiot. 26(1): 51~54, 1973
- 16) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: *In vitro* study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxicillin, and carbenicillin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 13(3): 389~393, 1978
- 17) 第 29 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL25000, 1981

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

YOSHITADA OHI, TAKASHI KAWABATA, TOSHIHIRO GOTO, MICHIO OBATA,
and KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

SETSUO ASECHI and NICHIRO SAKAMOTO
Division of Urology, Kagoshima City Hospital

SHINICHI NAGATA and CHAN YING FAI
Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

KOZABURO NAGANUMA, KOJI IKEDA and MOTOSHI KAWAHARA
Division of Urology, National Miyakonogyo Hospital

HIROYUKI SAITA
Division of Urology, Kagoshima Prefectural Oshima Hospital

TOSHIAKI KAKINOKI and AKINORI HANAFUSA
Division of Urology, National Ibusuki Hospital

BRL25000, a combined antimicrobial agent of amoxicillin (AMPC) with clavulanic acid (CVA) developed as a β -lactamase inhibitor was given to patients with urinary tract infections (UTI). Clinical studies as well as antimicrobial activities and the drug levels in the serum and the urine were performed.

Antimicrobial activities of BRL25000 against 81 strains of bacteria isolated from the patients with UTI including each 27 strains of *E. coli*, *Enterobacter* and *S. marcescens*. Enhanced antimicrobial activity of AMPC against *E. coli* was proved with both inoculum size of 10^6 and 10^8 cells/ml by combination with CVA.

Same tendency was obviously observed against *Enterobacter* and *S. marcescens*.

Serum levels of AMPC and CVA were measured separately by thin layer cup method. *M. luteus* ATCC 9341 was used for AMPC assay and *K. pneumoniae* ATCC 29665 for CVA. No significant difference in the peak serum level of AMPC between fasting and non-fasting groups was found, however, a peak serum level was obtained earlier in the fasting group than the non-fasting group. Higher serum levels of CVA were obtained in the fasting group. The ratio of AMPC and CVA concentration in the serum seemed to be higher than 3, except a value recorded 30 minutes after administration in the non-fasting group. A higher ratio of AMPC to CVA concentration was proved in the urine. Attention to the ratio of AMPC and CVA in the infected target organ should be paid.

According to criteria recommended by the Japanese UTI Committee, 8 cases of acute uncomplicated cystitis were all evaluated to be excellent. In 19 cases of chronic complicated UTI, overall clinical effective rate was judged to be 47.4%; excellent in 5 cases, moderate in 4 cases and poor in 10 cases. However, 17 out of 23 bacterial strains including *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *Enterobacter* and *S. faecalis* were eradicated.

Neither subjective adverse effect nor abnormal laboratory data was found.