

## 産婦人科領域における BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的・臨床的検討

松田 静治・丹野 幹彦・柏倉 高・清田 明憲

順天堂大学医学部産婦人科

江東病院産婦人科

Amoxicillin (AMPC) と  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤である Clavulanic acid (CVA) の 2:1 の配合剤である BRL25000 の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を試みた。抗菌力試験では本剤の感受性分布を *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *P. mirabilis*, *S. aureus* などの菌株で検討し, Amoxicillin 耐性菌については Clavulanic acid の併用による抗菌作用を認めることができた。本剤の母児間移行もかなり良好で, 375 mg 投与時, 臍帯血中, 羊水中への移行が認められ, 約 3 時間に移行のピークが認められる。

本剤の臨床応用として骨盤内感染症, 尿路感染症, パルトリン腺炎, 産褥乳腺炎など 34 例に, 1 日量 750~1,500 mg を投与し, 有効率 82.4% (28/34) の成績をおさめ, 対象例の多い尿路感染症では 84.6% (22/26) が有効であった。本剤の特徴である耐性菌に対する臨床効果は 70% (7/10) であった。また分離菌別の臨床効果は単独菌感染群で 82.8% (24/29) である。なお本剤の経口投与による副作用は 1 例も認められていない。

Ampicillin の誘導体である Amoxicillin は臨床各科で既に広く使用されているが, 今回英国ビーチャム社で開発された BRL25000 は  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤である Potassium clavulanate (CVA) と Amoxicillin trihydrate (AMPC) との 1:2 の配合剤である。本剤の成分の一つである CVA は Fig. 1 の構造式を有し, 細菌の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼと不可逆的に結合し, その活性を阻害する特徴を有し, AMPC との併用により, 抗菌スペクトラムの拡大と AMPC 耐性菌に対する抗菌作用の発揮が指摘されている。また CVA, AMPC とともに経口投与によりよく吸収され, 毒性についても問題となるような所見は得られていない。

今回われわれは本剤の提供を受け基礎的実験とともに, 産婦人科領域における臨床応用を試みる機会を得たのでここに報告する。

### I. 基礎的検討

#### 1. 抗菌力試験

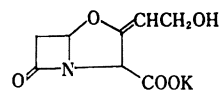
性器感染症, 尿路感染症由来のグラム陰性桿菌のうち, *E. coli* 23 株, *Klebsiella sp.* 11 株, *P. mirabilis* 7 株と, 性器感染症, 創感染および乳腺膿瘍由来の *S. aureus* 17 株, *S. faecalis* 7 株を用い, 本剤の抗菌力試験を, 日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup> で実施し, MIC を AMPC と比較した。成績は Table 1 のとおりで接種菌量を原液 ( $10^8$  cells/ml) と 100 倍希釈, 即ち  $10^6$  cells/ml にして検討を行なった。分離菌のうち *E. coli*,

*Klebsiella sp.* の MIC は, 1.56~25  $\mu$ g/ml に分布したものがほとんどであり, 両菌種とも過半数の株が 6.25  $\mu$ g/ml ( $10^8$  cells/ml) 以下の MIC を示し, *P. mirabilis* では 0.39~6.25  $\mu$ g/ml に感受性の分布がみられた。このような菌種ではそれぞれ AMPC 耐性株が認められているが, かかる 100  $\mu$ g/ml 以上の耐性株に対しても本剤の MIC は低い値を示し, 抗菌作用と併用効果が認められた。一方, グラム陽性球菌では *S. aureus* で 1.56  $\mu$ g/ml に, MIC のピーク ( $10^8$  cells/ml) がみられ, この場合も AMPC 耐性株に対して本剤の感受性効果が認められている。その他, *S. faecalis* においては 0.78  $\mu$ g/ml を中心に MIC の分布がみられた。

#### 2. 母児間移行

本剤の母児間移行を検討する目的で, 7 例の産婦に分娩前に本剤 375 mg を 1 回経口投与し, 胎児娩出時の臍帯血および羊水を採取するほか, 同時に母体血を採取

Fig. 1 Chemical structure of potassium clavulanate



$C_8H_8NO_5K$  (m. w. 237.25)

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

Strains	Antibiotics	Inoculum size (cells/ml)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )									
			0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$
<i>E. coli</i> (23 strains)	BRL 25000	$10^8$ $10^6$				2	8 7	4 7	5 5	4 2	1	1
	AMPC	$10^8$ $10^6$			1	2 5	7 5	4 3	2 2	1		7 7
<i>Klebsiella sp.</i> (11 strains)	BRL 25000	$10^8$ $10^6$				3	2 4	4 1	2 2	2 1		1
	AMPC	$10^8$ $10^6$							2 3	1	1	8 4
<i>P. mirabilis</i> (7 strains)	BRL 25000	$10^8$ $10^6$			3 3	1		2 1	2 1	1		
	AMPC	$10^8$ $10^6$		3 4	1 1			1		1		1 1
<i>S. aureus</i> (17 strains)	BRL 25000	$10^8$ $10^6$			3 4	5 10	8			1		1
	AMPC	$10^8$ $10^6$	2	4 2	3 4	1	2 3	1 2	1	1 1	3	2 2
<i>S. faecalis</i> (7 strains)	BRL 25000	$10^8$ $10^6$		1 1	3 4	2 1		1				
	AMPC	$10^8$ $10^6$		4 3	2 4	1						

Table 2 Transfer of BRL25000 into umbilical cord serum and amniotic fluid (Single administration 375mg, p.o.)

No.	Time after administration	Drug	Maternal serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Umbilical cord serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Amniotic fluid ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	20'	AMPC C V A	ND <0.08	ND ND	- -
2	27'	AMPC C V A	ND <0.08	ND ND	ND ND
3	1'55'	AMPC C V A	2.05 0.64	0.90 0.42	0.05 ND
4	3'03'	AMPC C V A	2.25 0.15	0.07 0.13	0.39 0.13
5	3'10'	AMPC C V A	3.90 0.86	1.75 0.76	0.40 0.41
6	3'20'	AMPC C V A	2.85 1.00	1.72 0.92	0.88 0.89
7	4'00'	AMPC C V A	0.77 0.10	0.46 0.12	0.32 0.25

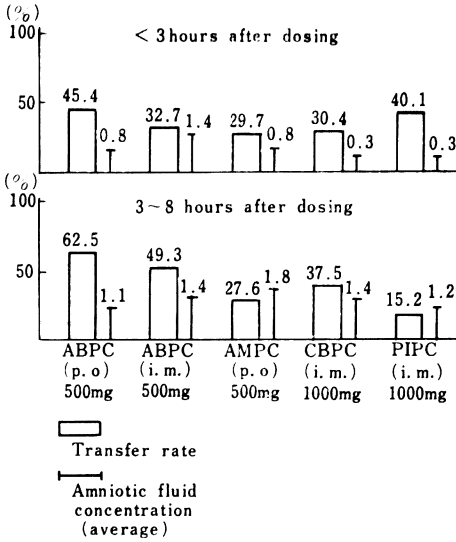
ND: Not detectable

し AMPC と CVA の濃度を測定した。

濃度の測定には、AMPC の定量には *M. luteus* ATCC 9341, CVA の定量には *K. pneumoniae* ATCC 29665 (Penicillin G 最終濃度 60  $\mu\text{g/ml}$  添加) をそれぞれ検定菌として使用し、カップ法で分離定量を試み、標準希釈には、0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 6.5) を用いた。

成績は Table 2 のとおりで、対象産婦 7 例における材

Fig. 2 Percent of transfer into the umbilical blood (week of gestation : 37~41)



料採取迄の時間は 20 分から 4 時間である。母体血中濃度は 2 時間以降がほぼ測定可能で、3 時間前後が最も血中濃度が高い。本剤の臍体血移行は約 2 時間以降の例で、母体血の約 1/2 ないしはそれを上まわる移行を示すものが多く、羊水中にばらつきがみられるものも臍帯血中と同様に約 3 時間で移行のピークが認められる。これを薬剤別にみると AMPC における臍帯血中濃度は 7 例中 5 例が測定可能で 0.07~1.75  $\mu\text{g/ml}$  の濃度移行をみ、CVA では 0.12~0.92  $\mu\text{g/ml}$  の移行の分布を示し、羊水中濃度も 3 時間以降 AMPC で 0.32~0.88  $\mu\text{g/ml}$ , CVA で 0.13~0.89  $\mu\text{g/ml}$  の値が得られている。以上の経胎盤移行の成績を ABPC の経口投与や他の PC 剤 (経口, 筋注) と比較すると、移行のパターンについては大差ないように見受けられる (Fig. 2, Fig. 3)。

II. 臨床応用

BRL25000 を産婦人科領域における骨盤内感染症、尿路感染症など 34 例に使用した。なお検討期間は昭和 55 年 8 月から 56 年 7 月までであった。投与薬剤は BRL25000 の 187.5 mg 錠 (AMPC 125 mg と CVA 26.5 mg) 又は 375 mg 錠 (AMPC 250 mg と CVA 125 mg) を使用した。1 日投与量の内訳は、1,125 mg (分 3) 7 例, 1,500 mg (分 4) 1 例, 750 mg (分 4) 26 例である。また起因菌の薬剤感受性をできうるかぎり行なった。MIC ( $10^8$  cells/ml) は日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup>に従って行ない、その他は Disc 法によった。

治療効果の判定は、骨盤内感染症では主要自覚症状

Fig. 3 Transfer of antibiotics into umbilical cord blood and amniotic fluid (single administration)

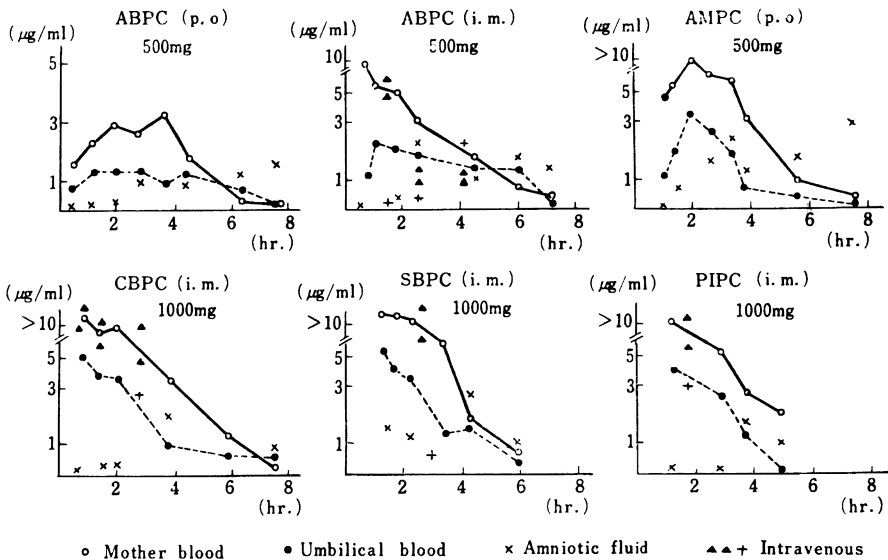


Table 3 Clinical efficacy of BRL25000 (Pelvic infection and others)

Case No.	Name	Age	Diagnosis	Organism*						Dosage		Clinical course	Clinical effect**	Side effect	
				Before	MIC (10 <sup>8</sup> cells/ml) or disc			After	Daily dose	days	Total (g)				
					AMPC	CEZ	GM								BRL
1	C.S.	33	Gonorrhoeal cervicitis	<i>N. gonorrhoeae</i>	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	(-)	187.5mg × 4	6	4.5	Vaginal discharge (Purulent) (+) → (-)	+	-
2	M.I.	27	Puerperal intrauterine infection after caesarean section	Uterus : <i>E. coli</i> (++) <i>Klebsiella</i> sp. (+)	6.25 12.5	- ++	+++ +++	3.13 6.25	(-) (-)	375mg × 3	7	7.87	Fever (++) → (-) Lochia (+) → (-) WBC 13,000 → 9,600	+	-
3	N.S.	31	Puerperal Lochiometra	<i>E. coli</i> (++) <i>S. epidermidis</i> (+)	25 6.25	++ ++	N.T. N.T.	6.25 1.56	(-) (-)	187.5mg × 4	4	3.0	Fever (+) → (-) Lochia (±) → (-) WBC 10,600 → 7,900	+	-
4	N.I.	38	Endometritis	<i>Peptococcus</i> sp.	+++	+	-	+++	(-)	375mg × 3	5	5.63	Slight fever ± → (-) Lower abdominal pain (++) → (-) Intrauterine pain (+) → (-)	+	-
5	S.K.	37	Endometritis Adnexitis	Unknown					Unknown	187.5mg × 4	4	3.0	Intrauterine pain (+) → (+) Adnexa pain (+) → (+) Lower abdominal pain (++) → (+)	-	-
6	M.Z.	29	Bartholinitis	<i>S. pneumoniae</i>	+++	++	N.T.	+++	(-)	187.5mg × 4	4	3.0	Thumb-sized redness (++) → (-) Abscess (Incision)	+	-
7	R.K.	42	Periurethral abscess	<i>E. coli</i> (+) <i>P. mirabilis</i> (+)	6.25 25	++ ++	+++ +++	3.13 0.78	Unknown	375mg × 3	4	4.5	Abdominal pain (+) → (-) Swelling (-) → (-) Redness (+) → (-) (Incision)	+	-
8	K.O.	34	ℓ-Puerperal mastitis	<i>S. aureus</i>	12.5	+	+++	3.13	Unknown	187.5mg × 4	4	3.0	Fever (+) → (+) Swelling (++) → (++) Redness (++) → (++) Abscess (Incision) WBC 17,600 → 13,200	-	-

\* N.T.: Not tested

\*\* ++: Excellent, +: Good, -: Poor

Table 4 Clinical efficacy of BRL25000 (Urinary tract infections) (No. 1)

Case No.	Name	Age	Diagnosis	Organism*				Dosage			Pyuria		Clinical effect**	Side effect	
				Before (cells/ml)	MIC (10 <sup>8</sup> cells/ml) or disc			Daily dose	days	Total (g)	Before	After			
					AMPC	CEZ	GM								BRL
9	S. K.	30	Cystitis	$>10^5$	12.5	+++	+++	12.5	187.5mg × 4	4	3.0	(+)	(-)	+	-
10	K. K.	26	Cystitis	$>10^5$	6.25	+++	+++	6.25	187.5mg × 4	4	3.0	(+)	(-)	++	-
11	K. I.	35	Cystitis	$>10^5$	6.25	++	++	3.13	187.5mg × 4	6	4.5	(+)	(-)	+	-
12	Y. N.	51	Cystitis (Post operation)	$>10^5$	++	++	++	++	187.5mg × 4	4	3.0	(+)	(-)	+	-
13	E. O.	49	Cystitis	$>10^5$	++	++	++	N.T.	375mg × 3	4	4.5	(+)	(-)	+	-
14	M. Y.	62	Cystitis (Post operation)	$>10^5$	100	+	++	25	187.5mg × 4	6	4.5	(+)	(-)	-	-
15	U. H.	37	Cystitis (Post operation)	$>10^5$	+	++	++	++	187.5mg × 4	6	4.5	(+)	(-)	+	-
16	H. G.	28	Cystitis	$>10^5$	3.13	++	++	3.13	187.5mg × 4	6	4.5	(+)	(-)	+	-
17	S. M.	20	Cystitis	$2.8 \times 10^5$	$>100$	++	++	6.25	187.5mg × 4	6	4.5	(+)	(-)	+	-
18	N. S.	30	Cystitis	$>10^5$	$>100$	-	++	50	187.5mg × 4	4	3.0	(+)	(+)	-	-
19	M. I.	19	Cystitis (Repeat)	$>10^5$	$>100$	-	++	$>100$	375mg × 3	4	4.5	(+)	(-)	-	-
20	A. C.	37	Cystitis	$>10^5$	$>100$	++	++	25	375mg × 3	4	4.5	(+)	(-)	++	-
21	N. K.	53	Cystitis	$>10^5$	++	++	++	++	187.5mg × 4	5	3.75	(+)	(-)	++	-

\* N.T.: Not tested

\*\* ++: Excellent, +: Good, -: Poor

Table 4 Clinical efficacy of BRL25000 (Urinary tract infections)

Case No.	Name	Age	Diagnosis	Before (cells/ml)	Organism*						Dosage		Pyuria		Clinical effect**	Side effect	
					AMPC	CEZ	GM	BRL	After	Daily dose	Total (g)	Before	After				
														MIC (10 <sup>6</sup> cells/ml) or disc			
22	T. S.	34	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	(-)	187.5mg × 4	5	3.75	(+)	(-)	++	-
23	A. I.	40	Cystitis	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	>100	++	++	3.13	(-)	187.5mg × 4	4	3.0	(+)	(-)	++	-
24	S. N.	49	Cystitis	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	3.13	++	++	3.13	(-)	187.5mg × 4	5	3.75	(+)	(-)	+	-
25	S. H.	57	Cystitis	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	-	-	++	++	(-)	187.5mg × 4	6	4.5	(+)	(-)	+	-
26	H. A.	51	Cystitis	<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	(+)	187.5mg × 4	4	3.0	(+)	(+)	-	-
27	K. N.	30	Cystitis	<i>P. mirabilis</i>	2 × 10 <sup>4</sup>	0.78	++	++	0.78	(-)	375mg × 3	4	4.5	(+)	(-)	+	-
28	M. I.	29	Cystitis (Repeat)	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	++	++	++	++	(-)	187.5mg × 4	6	4.5	(+)	(-)	+	-
29	T. K.	31	Cystitis	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	3.13	++	++	3.1	(-)	187.5mg × 4	6	4.5	(+)	(-)	+	-
30	I. B.	45	Cystitis (Post operation)	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	-	-	++	N.T.	(-)	187.5mg × 4	6	4.5	(+)	(-)	+	-
31	K. K.	44	Cystitis	<i>Klebsiella</i> sp.	>10 <sup>5</sup>	>100	++	++	6.25	(-)	187.5mg × 4	5	3.0	(+)	(-)	++	-
32	M. K.	52	Cystitis	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	12.5	++	++	6.25	(-)	187.5mg × 4	4	3.0	(+)	(-)	++	-
33	T. K.	25	Cystitis (Repeat)	<i>S. epidermidis</i>	>10 <sup>5</sup>	++	++	++	++	(-)	187.5mg × 4	5	3.75	(+)	(-)	+	-
34	Y. M.	28	Pyelonephritis (Puerperium)	<i>E. coli</i> (++) <i>Klebsiella</i> sp. (++) <i>M. morganii</i> (+)		-	++	++	++	(-)	375mg × 4	5	7.5	(+)	(-)	+	-

\* N.T.: Not tested

\*\* ++: Excellent, +: Good, -: Poor

が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合を著効(卅)、主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に向った場合を有効(十)、3日経過しても、自他覚所見に改善のみられないものを無効(一)とし、外生殖器感染、乳腺炎では膿瘍化の消長など局所所見を主に判定を下し、さらに尿路感染症では尿中細菌の消長、自覚症状の改善、尿沈渣所見(膿球)をもとに下した<sup>2,3)</sup>。

以上の成績の一覧を示すと Table 3, 4 のとおりである。

### 1. 骨盤内感染症

産褥子宮内感染、悪露滞留、子宮内膜炎、子宮付属器炎、淋菌性頸管炎の計5例に本剤を4~7日間投与し、4例有効、1例無効の結果を得た。今回の症例では著効例は認めなかったが、有効例のうち検索できた子宮内分離菌は BRL25000 の MIC 6.25 µg/ml 以下又は Disc 感受性(卅)であり、いずれも自他覚所見の改善をみた。無効例(症例5)は子宮内膜炎、子宮付属器炎例で4日間の投与方法も自他覚所見の改善をみず他剤に変更したものである。

次に主なる症例につき略述する。

症例1 淋菌性頸管炎、33歳。

強い膿汁帯下を訴えて来院。頸管より *N. gonorrhoeae* を鏡検、培養にて証明した。(配偶者も淋疾の治療中)早速本剤を投与し、2日後に頸管帯下の量も減少し、4日後の検査では淋菌の消失をみた。

症例2 帝切後産褥子宮内感染。

前期破水、遅延分娩による帝切後発熱持続し(Cephalothin 1日4.0g、3日間使用)、下腹痛と悪臭ある悪露の

排出をみる。4日後子宮内培養で *E. coli*, *Klebsiella sp.* を分離した。本剤投与3日目に解熱し、6日後には子宮内培養も陰性化するとともに悪露所見や自他覚所見も消失した。

### 2. その他の感染症

本剤をパルトリン肺炎(*S. pneumoniae*)、尿道周囲膿瘍(*E. coli*+*P. mirabilis*)と産褥乳腺炎(*S. aureus*)の各1例計3例に対し、1日量750~1,250mg、4日間の経口投与を行ない、前二者では小切開を併用し有効であったが、産褥乳腺炎では本剤投与後も局所所見(発赤、腫脹)が一層強大し、著明な膿瘍化を来たしたため無効と判定した。

### 3. 尿路感染症

本剤を腎盂腎炎2例、膀胱炎24例計26例(Case 9からCase 34まで)に1日750~1,500mg投与した。投与日数は4~6日間である。腎盂腎炎(Case 22, 34)はいずれも急性症(うち1例は産褥)で発熱、腰痛、混濁尿がみられた。本症の起炎菌であるが、*E. coli*が19例、*P. mirabilis*が2例から分離されたほか、*P. aeruginosa* *Citrobacter sp.* *S. epidermidis* および *Klebsiella sp.* の分離が各1例ずつみられ、さらに *E. coli*, *Klebsiella sp.* *M. morgani* が同時に分離された1例がある。以上の膀胱炎24例は大部分が急性症である。

成績は Table 4 に示すように、腎盂腎炎、膀胱炎あわせて著効7例、有効15例、無効4例となり、無効例の尿中菌は、*P. aeruginosa* 1例、*E. coli* 2例、*Citrobacter sp.* 1例である。本症では、有効例の菌消失は2

Table 5 Clinical effect classified by diagnosis

	Diagnosis	No. of cases ( )*	Clinical effect ( )*			Effective rate (%)
			Excellent	Good	Poor	
Pelvic infection	Puerperal intrauterine infection	1		1		(4/5) 80.0%
	Lochiometra	1		1		
	Gonorrheal cervicitis	1		1		
	Endometritis	1		1		
	Adnexitis	1			1	
Others	Bartholinitis	1		1		(2/3) 66.7%
	Pesirethral abscess	1		1		
	Puerperal mastitis	1			1	
Urinary tract infections	Pyelonephritis	2 (1)	1	1(1)		(22/26) 84.6%
	Cystitis	24 (9)	6 (3)	14(3)	4 (3)	
	Total	34 (10)	7 (3)	21(4)	6 (3)	(28/34) 82.4%

\* ( ) : AMPC-resistant cases

Table 6 Laboratory findings

Case No.	GOT (U.)		GPT (U.)		Al-P (B-L)		BUN (mg/dl)	
	B*	A**	B	A	B	A	B	A
1	22	18	16	14	1.5	1.3	11	13
2	15	14	11	12	1.2	1.1	9	10.5
3	22	29	18	19	1.6	1.9	14	12
5	14	17	9	11	1.0	1.4	13	13
12	20	19	11	10	1.4	1.2	12	16
14	34	33	22	24	1.5	1.7	12	10
15	16	14	9	9	1.1	1.0	11	13
22	18	10	12	10	1.6	1.8	13	12
30	24	27	12	12	1.4	1.2	12	14
34	29	31	18	16	2.0	2.2	9	11

\*B: Before

\*\*A: After

~3日後とみられており、殊に腎盂腎炎2例ではいずれも効果が認められている。

#### 4. 臨床成績のまとめ

以上を総括すると骨盤内感染症では5例中有効4例80%の有効率であり、尿路感染症(腎盂腎炎, 膀胱炎)では26例中有効22例で有効率は84.6%, その他の群3例(バルトリン腺炎, 尿道周囲膿瘍など)では2例(66.7%)に本剤の効果がみられ、結局34例中著効, 有効あわせて28例(有効率82.4%)に本剤は有効であった(Table 5)。他方, 本剤の特徴である耐性菌に対する臨床効果をみると耐性菌感染症は, 尿路感染症の10例から検出されたAMPCのMIC 100 µg/ml以上の7例およびAMPCのDisc判定(-)の3例で, その臨床効果は70%(7/10)であった。また細菌学的効果も全く同様の結果で消失率70%(7/10)であった。1日投与量別に臨床効果の特徴を示すことは困難であるが, 1日750mg投与群では菌の分離された症例における細菌学的効果は単独菌感染で23例中21例(91.3%), 混合菌感染では全例(1例)に本剤の効果がみられ, 菌種別には当然のことながら分離頻度の高い*E. coli*に対する効果が目立った。

#### 5. 副作用

本剤の経口投与を行なった34症例では, 胃腸症状(悪心, 下痢等)など何らの副作用も認められなかった。また10例で本剤投与前後の肝機能(GOT, GPT, Al-P), 腎機能(BUN, 尿蛋白など)を検討したが, 特に異常所見を認めなかった(Table 6)。

### III. 考 按

近年, 広域ペニシリンの経口剤については Ampicillin

(ABPC)につづき AMPC, Carindacillin, Carfecillin, Talampicillin, さらには Bacampicillin が登場しているが, ここに述べる BRL25000 は AMPC と  $\beta$ -lactamase 阻害剤である CVA との 2:1 の配合剤である。本剤の成分の一つである CVA は単独では抗菌作用が弱く, 抗菌剤として使用できないが,  $\beta$ -lactamase の活性を阻害する特性を有し, AMPC との併用により抗菌力の増強がみられるほか, 嫌気性菌を含めて抗菌範囲の拡大が期待されると報告されている<sup>4-6)</sup>。殊に AMPC 耐性菌に対する相乗的抗菌力の発揮が注目されて, *E. coli*, *Klebsiella* sp., *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Bacteroides* sp. などについて立証されており, この点については, われわれの臨床分離株 AMPC 耐性菌における *in vitro* の感受性試験においても裏付けられた。

BRL25000 の吸収, 排泄であるが, AMPC, CVA とともにピークに達するまでの時間, 血中半減期, 尿中排泄などの面で類似したパターンを呈するとされているが, 各種の報告では, 本剤 375mg 空腹時投与の場合 AMPC の血中濃度は 1.5 時間でピーク (3.8 µg/ml) がみられるが, CVA では 1 時間後にピーク (2.5 µg/ml) に達する<sup>4)</sup>。いずれにせよ本剤の吸収性は良好で AMPC と CVA (2:1) の割合が実際に血中濃度のうえで反映されている印象がうかがえる<sup>4)</sup>。また本剤の尿中排泄は, 6 時間まで AMPC 60%, CVA 33% (375mg 投与) と報告されており, 既存薬剤の排泄態度と特に大差はない。次に本剤の産科領域への応用にあたり胎児への影響を考慮しなければならないが, 母児間移行からみて本剤の経胎盤移行濃度は CVA の方が低い値を示したが, AMPC 濃度は, AMPC 又は BAPC 単独投与と同様比較的良好



であった<sup>2,10)</sup>。また羊水中へは臍帯血中と同様に約3時間で移行のピークが認められた。乳汁内移行については実験する機会をえなかったが、本剤は他の合成ペニシリンと同様移行が悪いことが指摘されている<sup>4)</sup>。

次に臨床応用として骨盤内感染症と尿路感染症の計34例に1日量750~1,500mgを3~4回に分けて投与し、有効率82.4%(28/34)の成績を得たが、これを疾患別にみると対象例が中等度~軽度感染症である骨盤内感染症では5例中4例有効、その他の群(バルトリン腺炎、尿道周囲膿瘍、産褥乳腺炎)では3例中2例有効の結果を得、症例のうち多数を占める尿路感染症(腎盂腎炎、膀胱炎)では26例中著効有効あわせて22例(有効率84.6%)であった。ただ尿路感染症の対象はそのほとんどが急性単純性のものであり、複雑性のもについては今回検討できなかった。単独菌感染症例においては、主として*E. coli*感染症例が多く、82.8%(24/29)とかなり優れた臨床効果が認められている。

本剤の特徴であるAMPC耐性菌に対する臨床効果について述べる。AMPC耐性菌によると判定された症例は10例で本剤による臨床効果は、著効3例、有効4例、無効3例で有効率70.0%であった。

これらの起炎菌による尿路感染症をAMPC単独で治療した場合はどうであったかが興味のもたれるところであるが、そういった評価は2重盲検比較試験の結果を待たなければならない。

結局本剤の産婦人科感染症に占める位置づけであるが、起炎菌の分離が困難なことの多い骨盤内感染症での広域抗生剤としての意義が認められる反面、経口剤である点を考慮して軽度ないし中等度の骨盤内感染症、尿路感染症などが本剤の主なる投与対象と考えられる。

副作用については経口投与に伴いやすい消化器症状な

ど、我々の経験では1例も認められなかった。

#### 文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 29(1)：76~79, 1981
- 2) 松田静治, 丹野幹彦, 柏倉高, 藤田克：Bacampicillinの産婦人科領域における臨床的検討。Chemotherapy 27(S-4)：336-341, 1979
- 3) 松田静治, 丹野幹彦, 柏倉高, 田中温：Cefroxadine(CGP-9000)の産婦人科領域における臨床的検討。Chemotherapy 28(S-3)：532-539, 1980
- 4) 第29回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL25000, 1981
- 5) 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
- 6) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11(5)：852~857, 1977
- 7) 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
- 8) NEU, H. C. & K. P. FU: Clavulanic acid, a novel inhibitor of  $\beta$ -lactamases. Antimicrob. Agents & Chemoth. 14(5)：650~655, 1978
- 9) WÜST, J. & T. D. WILKINS: Effect of clavulanic acid on anaerobic bacteria resistant to beta-lactam antibiotics. Antimicrob. Agents & Chemoth. 13(1)：130~133, 1978
- 10) 古谷博, 松田静治, 森操七郎, 丹野幹彦, 小林徹夫：Amoxyillinの産婦人科領域における臨床応用。Chemotherapy 21(8)：1752~1758, 1973

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BRL25000(CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, MIKIHICO TANNO, TAKASHI KASHIWAGURA and AKINORI SEIDA  
Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University, School of Medicine  
Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

BRL25000 a formulation comprising two part of amoxicillin(AMPC)and one part of potassium clavulanate (CVA;  $\beta$ -lactamase inhibitor), was studied fundamentally and clinically in obstetrical and gynecological fields.

MICs for BRL25000 and AMPC were measured against *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *S. aureus*. Antibacterial activity of BRL25000 to AMPC resistant strains was higher than AMPC.

As for materno-fetal transfer of BRL25000, the transfer to umbilical cord blood and amniotic fluid was observed at an oral dose of 375 mg and the peak showed at about 3 hours after administration.

BRL25000 was administered 750~1,500 mg a day to 34 patients consisting of 5 intra pelvic infections, 26 urinary tract infections, 1 bartholinitis, 1 puerperal mastitis and 1 periurethral abscess.

The overall clinical efficacy rate (excellent and good) was 82.4% (28/34).

In urinary tract infection, the effective rate of 84.6% (22/26) was obtained.

As the side effect, any noteworthy effect was not observed.

Clinical effect classified by isolated organism was 82.8% (24/29) in the monomicrobial infections, especially clinical efficacy of infections caused by AMPC resistant organism was 70% (7/10). No noteworthy side effects were observed.