子宮頸癌術後尿路感染症に対する BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的および臨床的検討

早崎 源基・岩砂 真一・近藤 英明
伊藤 邦彦・白木信一郎・野田 克巳
岐阜大学医学部産婦人科学教室

β-lactamase inhibitor の Clavulanic acid と Amoxicillin の合剤である BRL 25000 について産婦人科領域における基礎的および臨床的検討を行ない次のような結果を得た。

1. 抗菌力

尿路感染症から分離された種々の菌に対して検討した結果，BRL 25000 は AMPC および CEX より優れた抗菌力を発揮した。特に BRL 25000 は β-lactamase 産生の AMPC 耐性菌に対して優れた細菌学的効果を示した。

2. 臨床効果

BRL 25000 を子宮頸癌術後の尿路感染症 25 例に 1 日 1,125 mg を 5 日間連続投与した。

UTI 薬効評価に基づく効果は 25 例中著効および有効は 21 例で，有効率は 84% であった。副作用は認められなかった。

以上の結果から，BRL 25000 は産婦人科領域の尿路感染症に有用な薬剤であると思われる。

BRL25000 は β-lactamase 阻害剤としての Clavulanic acid (CVA) と Amoxicillin (AMPC) との合剤 (AMPC : CVA=2 : 1) である。CVA は *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 より産生される抗生物質で，そのものは抗菌力が弱いが細菌が産生する β-lactamase と不可逆的に結合してその働きを阻害する。CVA と β-lactam 抗生剤との併用により β-lactamase を不活化し，β-lactam 抗生剤に本来の抗菌力を発揮させることができる[1]。CVA 経口投与後の血中濃度推移および CVA の作用機序より CVA と併用される β-lactam 抗生剤として AMPC が選択され，配合比については *in vitro* 抗菌力データおよび CVA 濃度を有効かつ最小限にすることから AMPC 2 と CVA 1 が最適比として配合されている。

AMPC と CVA の併用により MIC 値が減少する耐性菌は *E.coli, K.pneumoniae, P.mirabilis, P.vulgaris, N.gonorrhoeae, H.influenzae, B.fragilis, S.aureus* などがあげられている[2~4]。

子宮頸癌術後尿路感染症より AMPC 耐性菌が高頻度に検出されることおよび BRL 25000 が経口剤として調製されていることより，本剤が術後尿路感染症の治療に有意義であると考え，BRL 25000 に対する教室保存臨床分離菌株の MIC と子宮頸癌術後尿路感染症例を対象に BRL 25000 の治療効果を検討した。

I. 基礎的検討 (BRL 25000 の抗菌力)

1) 方法

昭和 54 年および昭和 55 年度に子宮頸癌術後尿路感染症例より検出した教室保存臨床分離菌株のうち，*E. coli* 130 株，*K.pneumoniae* 35 株，*P.mirabilis* 8 株，*P.vulgaris* 2 株，*M.morganii* 10株，*E.cloacae* 14 株，*E.aerogenes* 11 株，*E.agglomerans* 1 株，*S. marcescens* 6 株について，AMPC, Cephalexin (CEX) を対照薬剤として，BRL 25000 の MIC を測定した。測定方法は日本化学療法学会標準法[5]に従った。

2) 成績

E. coli の BRL 25000 に対する MIC は 0.78～50 μg/ml に分布し，10^8 および 10^6 接種ともに 12.5 μg/ml にピークが見られ，10^6 接種で 91.5% の菌株が 12.5 μg/ml 以下の MIC であった。AMPC に対しては 10^8 接種にて 130 株中 106 株 (81.5%)，10^6 接種にて 130 株中 101 株 (77.7%) の *E.coli* が MIC 800 μg/ml 以上の高度耐性菌であった。

AMPC 感性菌株と考えられる MIC 12.5 μg/ml 以下の *E.coli* 18 株では BRL 25000 と AMPC との MIC に差を認めなかった。CEX の *E.coli* に対する MIC は 10^8 接種では 12.5μg/ml，10^6 接種では 6.25μg/ml にピークを認め，130 株中 127 株 (97.7%) が 12.5 μg/ml 以下の MIC であった。CEX の MIC が 200 μg/ml の *E.coli* 3 株を認めたが，これらの AMPC,

Table 1 Sensitivity distribution of isolates from UTI in postoperative patients for cervical cancer to BRL25000, AMPC and CEX

Escherichia coli (n : 130)

Drug	Inoculum size (cells/ml)	MIC (μg/ml)											
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	800<
BRL25000	10^8	1	1	6	11	80	28	3					
	10^6	1	1	11	35	71	8	3					
AMPC	10^8		1	5	7	5		1		3	2	1	105
	10^6	1	1	9	8	3	2				5	31	70
CEX	10^8			1	18	74	32	2		3			
	10^6			40	76	11				3			

Klebsiella pneumoniae (n : 35)

Drug	Inoculum size (cells/ml)	MIC (μg/ml)											
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	800<
BRL25000	10^8		1	10	4	6	9	5					
	10^6	2	2	8	7	5	10	1					
AMPC	10^8			2								12	21
	10^6			2					8	5		2	18
CEX	10^8			1	10	7	4	7	3	1		2	
	10^6			5	15	8	4	1			2		

Serratia marcescens (n : 6)

Drug	Inoculum size (cells/ml)	MIC (μg/ml)											
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	800<
BRL25000	10^8								6 (100<)				
	10^6							1	5 (100<)				
AMPC	10^8											2	4
	10^6										1	1	4
CEX	10^8												6
	10^6												6

BRL 25000 に対する MIC はそれぞれ 400 μg/ml と 50 μg/ml であった (Table 1)。

K. pneumoniae の BRL 25000 に対する MIC は 10^6 接種で 0.78～50 μg/ml に分布し，10^8 および 10^6 接種ともに，3.13 と 25 μg/ml に2峰性のピークを認めた。10^6 接種で 97.1% の菌株が 25 μg/ml 以下であった。AMPC に対しては 10^8 接種にて 35 株中 33 株 (94.3 %)，10^6 接種にて 35 株中 20 株 (57.1%) の *K. pneumoniae* が MIC 800 μg/ml 以上の高度耐性菌であった。AMPC 感性菌株と考えられる MIC 3.13 μg/ml の *K. pneumoniae* 2株では BRL 25000 に対する MIC は 0.78 μg/ml で AMPC の MIC より小さかった。CEX の *K. pneumoniae* に対する MIC は 10^8 接種および 10^6 接種ともに 6.25 μg/ml にピークが見られたが，10^8 接種で6株，10^6 接種で2株が 100 μg/ml 以上であった (Table 1)。

S. marcescens 6株の BRL 25000 に対する MIC は 10^8 接種で1株が 50 μg/ml であったが，5株が 100 μg/ml 以上であった。AMPC に対しては 400 μg/ml 以上，CEX に対しては 800 μg/ml 以上の MIC であった (Table 1)。

P. mirabilis 8株の BRL 25000 に対する MIC は

1.56 μg/ml であった。AMPC に対する MIC も 7 株が 1.56 μg/ml, 1 株が 3.13 μg/ml であり，両者の抗菌力に差を認めなかった。CEX に対する MIC は 10^6 接種にて 7 株が 12.5 μg/ml, 1 株が 25 μg/ml で，BRL 25000 および AMPC に比べて高値であった(Table 2)。*P. vulgaris* 2 株の BRL 25000 に対する 10^6 接種時の MIC は 6.25 と 12.5 μg/ml であった。AMPC に対しては 800 μg/ml 以上，CEX に対しては 100 μg/ml 以上と高い MIC 値であった (Table 2)。

M. morganii 10 株に対する BRL 25000 の MIC は 100 μg/ml 以上であった。AMPC および CEX に対しても高度耐性であった (Table 2)。

E. cloacae 14 株，*E. aerogenes* 11 株，*E. agglomerans* 1 株の *Enterobacter* に対する BRL 25000 の MIC は 12.5～100 μg/ml に分布していたが，*E. cloacae* の 2 株を除いた 24 株は 50 または 100 μg/ml であった。AMPC に対しても *E. cloacae* の 1 株を除いて，CEX に対しても *E. cloacae* の 5 株を除いて 200 μg/ml 以上の MIC であった (Table 3)。

II. 臨床的検討

1) 対象および投与方法

昭和 56 年 3 月より 6 月までに入院または外来にて尿

Table 2 Sensitivity distribution of isolates from UTI in postoperative patients for cervical cancer to BRL25000, AMPC and CEX

Proteus mirabilis (n : 8)

Drug	Inoculum size (cells/ml)	MIC (μg/ml)											
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	800<
BRL25000	10^8		8										
	10^6		8										
AMPC	10^8		7	1									
	10^6		7	1									
CEX	10^8					4	4						
	10^6					7	1						

Proteus vulgaris (n : 2)

Drug	Inoculum size (cells/ml)	MIC (μg/ml)											
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	800<
BRL25000	10^8					1	1						
	10^6				1	1							
AMPC	10^8												2
	10^6											1	1
CEX	10^8												2
	10^6									1			1

Morganella morganii (n : 10)

Drug	Inoculum size (cells/ml)	MIC (μg/ml)											
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	800<
BRL25000	10^8								10 (100<)				
	10^6								10 (100<)				
AMPC	10^8										2	6	2
	10^6										5	5	
CEX	10^8												10
	10^6											8	2

路感染症を認めた子宮頸癌術後患者 25 名（広汎性子宮全摘術後 22 名，準広汎性子宮全摘術後 1 名，単純性子宮全摘術後 2 名）を対象とした。年齢は 34～64 歳（平均 52.2 才）で，単一菌感染症例 22 例，混合菌感染症例 3 例であった。

投与方法は BRL 25000 187.5 mg（AMPC 125 mg＋CVA 62.5 mg）錠剤を 1 回 2 錠，1 日 3 回（毎食後），5 日間経口投与を行なった。

2） 臨床効果判定

投与前および投与開始後 5 日目にカテーテル中間尿を採取し，ウリカルト®による尿細菌定量培養および尿沈渣検鏡を行ない，臨床効果は UTI 薬効評価基準（第Ⅱ版）[6] に基づいて，著効，有効，無効の 3 段階に判定した。

また，検出菌の BRL 25000，AMPC および CEX に対する MIC を測定すると同時に，検出菌の β-lactamase の定性試験を Penicillin G を基質とする bromcresol purple 法[7]によって施行した。

副作用については服用後の自覚症状の問診投与前および投与後の血液性状，生化学的検査を行ない検討した。

3） 治療成績

各症例の膿尿，尿中細菌の BRL 25000 投与前後の変

Table 3 Sensitivity distribution of isolates from UTI postoperative patients for cervical cancer to BRL 25000, AMPC and CEX

Enterobacter cloacae (n : 14)

Drug	Inoculum size (cells/ml)	MIC (μg/ml)											
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	800<
BRL 25000	10^8					1	1	1	11				
	10^6					2		4	8				
AMPC	10^8					1				3	2	2	6
	10^6					1				6	1		6
CEX	10^8									3	1	2	8
	10^6						1	4			4	1	4

Enterobacter aerogenes (n : 11)

Drug	Inoculum size (cells/ml)	MIC (μg/ml)											
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	800<
BRL 25000	10^8							3	8				
	10^6							10	1				
AMPC	10^8										5	1	5
	10^6										5	1	5
CEX	10^8											6	5
	10^6							1	4		1	3	2

Enterobacter agglomerans (n : 1)

Drug	Inoculum size (cells/ml)	MIC (μg/ml)											
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	800<
BRL 25000	10^8								1				
	10^6							1					
AMPC	10^8												1
	10^6												1
CEX	10^8												1
	10^6											1	

Table 4-(1) Clinical summary of UTI in postoperative patients for cervical cancer, treated with BRL25000

Case No.	Age	UTI group	Pyuria	Bacteriuria			MIC (μg/mℓ)				Evaluation (UTI)*	Side effect	Remark
				Species	β-lactamase	Count	BRL25000		AMPC				
							10^8	10^6	10^8	10^6			
1. M. K.	40	G-4	+	*E. coli*	(−)	10^7	25	25	25	25	Excellent	None	CIS : S. H.
			−	No growth									
2. S. H.	44	G-6	+++	1. *E. aerogenes*	(−)	10^7	50	25	400	400	Excellent	None	C.C.Ⅳa : P. H.
				2. *P. mirabilis*	(−)	10^3	1.56	1.56	1.56	1.56			
			−	No growth									
3. S. H.	44	G-4	+	*P. mirabilis*	(+)	10^7	12.5	12.5	400	200	Excellent	None	C.C.Ⅳa : P. H.
			−	No growth									
4. N. N.	60	G-4	+++	*K. pneumoiae*	(+)	10^7	6.25	3.13	400	200	Good	None	C.C.Ⅱb : P. H.
			+	No growth									
5. H. S.	64	G-4	++	*E. coli*	(+)	10^7	25	25	800<	800	Poor	None	C.C.Ⅱb : P. H.
			+	*E. coli*	(+)	10^3	25	25	800	800			
6. E. Y.	50	G-4	+	*E. coli*	(−)	10^7	6.25	6.25	6.25	6.25	Excellent	None	C.C.Ⅱb : P. H.
			−	No growth									
7. S. Y.	63	G-4	5 ~ 9	*P. aeruginosa*	(−)	10^7	400	400	800<	800<	Good	None	C.C. I b : P. H.
			5 ~ 9	1. *P. aeruginosa*	(−)	$<10^3$	400	400	800<	800<			
				2. *P. cepacia*	(−)	$<10^3$	400	400	800	400			
8. I. S.	54	G-4	+	*E. coli*	(−)	10^7	6.25	6.25	6.25	6.25	Excellent	None	C.C. I b : P. H.
			−	*P. cepacia*	(−)	$<10^3$	400	400	800	400			
9. S. A.	61	G-4	+++	*E. coli*	(−)	10^7	1.56	1.56	1.56	1.56	Poor	None	C.C.Ⅱb : P. H.
			+	*E. coli*	(+)	10^7	12.5	12.5	800	400			
10. F. Y.	40	G-4	++	*E. coli*	(−)	10^7	0.78	0.78	0.78	0.78	Excellent	None	C.C. I b : P. H.
			−	No growth									
11. K. A.	53	G-4	+++	*E. coli*	(+)	10^7	25	12.5	800<	800<	Good	None	C.C.Ⅱb : P. H.
			±	No growth									
12. S. F.	56	G-4	±	*E. coli*	(−)	10^7	6.25	3.13	6.25	3.13	Good	None	C.C.Ⅲb : P. H.
			−	*P. cepacia*	(−)	10^4	400	200	400	400			
13. A. G.	41	G-4	±	*E. coli*	(+)	10^7	25	25	800<	800<	Good	None	C.C.Ⅱb : P. H.
			±	No growth									
14. S. H.	34	G-4	±	*P. aeruginosa*	(−)	10^7	200	100	400	200	Poor	None	C.C.Ⅱb : P. H.
			±	*P. aeruginosa*	(−)	10^7	200	100	400	200			
15. A. N.	61	G-6	++	1. *E. coli*	(−)	10^6	6.25	6.25	6.25	6.25	Good	None	C.C.Ⅲb : P. H.
				2. *A. anitratum*	(−)	10^4	12.5	12.5	25	12.5			
			−	*P. aeruginosa*	(−)	10^3	200	200	800<	800<			
16. S. K.	63	G-4	++	*E. coli*	(+)	10^7	25	12.5	800<	800	Excellent	None	C.C.Ⅲb : P. H.
			−	No growth									
17. Y. K.	52	G-4	+	*E. coli*	(−)	10^7	3.13	1.56	3.13	1.56	Excellent	None	C.C.Ⅱb : P. H.
			−	*P. cepacia*	(−)	$<10^3$	200	200	400	400			

C.C. : Cervical cancer, C.I.S. : Carcinoma in situ, P.H. : Post-hysterectomy, S.H. : Simple hysterectomy, Sub.H. : Subtotal hysterectomy

*Criteria by the committee of UTI

Table 4-(2) Clinical summary of UTI in postoperative patients for cervical cancer, treated with BRL 25000

Case No.	Age	UTI group	Pyuria	Bacteriuria: Species	Bacteriuria: β-lactamase	Bacteriuria: Count	MIC (μg/ml): BRL 25000 10^5	MIC (μg/ml): BRL 25000 10^6	MIC (μg/ml): AMPC 10^5	MIC (μg/ml): AMPC 10^6	Evaluation (UTI) *	Side effect	Remark
18. Y. F.	53	G－4	＋	*E. coli*	(＋)	10^5	25	25	800＜	800	Excellent	None	C.C. I b : Sub.H.
			－	No growth									
19. M. G.	53	G－4	＋	*E. coli*	(－)	10^7	3.13	3.13	3.13	3.13	Excellent	None	C.C. I b : P. H.
			－	No growth									
20. C. K.	60	G－4	＋	*S. faecalis*	(－)	10^6	0.78	0.78	0.78	0.78	Poor	None	C.C. II b : P. H.
			±	*P. cepacia*	(－)	10^5	400	200	400	400			
21. H. S.	61	G－4	5～9	*E. coli*	(－)	10^7	6.25	6.25	6.25	6.25	Excellent	None	C.C. I b : P. H.
			－	No growth									
22. T. S.	56	G－4	＋＋	*E. coli*	(＋)	10^7	25	12.5	800＜	800	Excellent	None	C.I.S. : S. H.
			－	No growth									
23. E. T.	47	G－4	＋	*E. coli*	(－)	10^7	12.5	12.5	12.5	12.5	Excellent	None	C.C. III b : P. H.
			－	No growth									
24. H. T.	53	G－4	＋＋	*P. mirabilis*	(－)	10^6	1.56	0.78	1.56	1.56	Excellent	None	C.C. III b : P. H.
			－	No growth									
25. Y. M.	43	G－6	＋	1. *C. freundii*	(－)	10^7	0.39	0.39	0.39	0.39	Excellent	None	C.C. II b : P. H.
				2. *S. epidermidis*	(－)	10^7	0.39	0.39	0.39	0.39			
			－	No growth									

C.C. : Cervical cancer, C.I.S. : Carcinoma in situ, P.H. : Post-hysterectomy, S.H. : Simple hysterectomy, Sub.H. : Subtotal hysterectomy
* : Criteria by the committee of UTI

Table 5 Overall clinical efficacy of BRL 25000 in UTI after radical operation for cervical cancer. (BRL 25000 375mg×3/d.; 5 days treatment)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	15	2	1	18(72%)
Decreased			1	1(4%)
Replaced	2		1	3(12%)
Unchanged		1	2	3(12%)
Effect on pyuria	17 (68%)	3(12%)	5 (20%)	Patient total 25

Excellent	15(60%)	Overall effectiveness rate 21/25 (84%)
Moderate	6(24%)	
Poor (including failure)	4(16%)	

化は Table 4 に示すとおりであった。

UTI 薬効評価基準に従い BRL 25000 の総合臨床効果を判定するに，膿尿消失率 68%，細菌消失率 72% であり，著効例は 25 例中 15 例 (60%)，有効率 6 例 (24%)，無効例 4 例 (16%) で，著効と有効を加えた有効率は 84% であった (Table 5)。

AMPC 感受性菌による感染症例は 14 例で 12 症例 (85.7%) が BRL 25000 の治療に有効であった。無効の 1 例（症例 9）は投与前に AMPC 1.56 μg/ml, BRL 25000 1.56 μg/ml の MIC の *E. coli* 10^7/ml を検出したが，投与終了時には AMPC 400 μg/ml, BRL 25000 12.5 μg/ml の MIC の *E. coli* 10^7/ml を検出した。他の 1 例（症例 20）は投与前に AMPC 0.78 μg/ml, BRL 25000 0.78 μg/ml の MIC の *S. faecalis* 10^6/ml を検出したが，投与終了時には AMPC 400 μg/ml, BRL 25000 200 μg/ml の MIC の *P. cepacia* 10^5/ml を検出した。

AMPC 耐性菌による感染症例は 11 例あり，このうち *P. aeruginosa* および *E. aerogenes* による感染症例を除いた β-lactamase 産生の AMPC 耐性菌による感染症例は 8 例で 7 症例 (87.5%) が BRL 25000 の治療に有効であった。無効症例（症例 5）は投与前に AMPC

Table 6 Bacteriological response to BRL 25000 treatment in UTI after radical operation for cervical cancer

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
E. coli	17	15(88.2)	2
C. freundii	1	1	
P. mirabilis	3	3	
E. aerogenes	1	1	
K. pneumoniae	1	1	
P. aeruginosa	2		2
A. anitratum	1	1	
S. faecalis	1	1	
S. epidermidis	1	1	
Total	28	24(85.7)	4

*Persisted : regardless of bactrial count

Table 7 Relation between MIC and bacteriological response in BRL 25000 treatment

Isolates	MIC (μg/ml) Inoculum size : 10^6 cells/ml													Total
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	
E. coli		1/1	1/2	2/2	4/4	4/4	3/4							15/17
C. freundii	1/1													1/1
P. mirabilis		1/1	1/1			1/1								3/3
E. aerogenes							1/1							1/1
K. pneumoniae				1/1										1/1
P. aeruginosa									0/1		0/1			0/2
A. anitratum						1/1								1/1
S. faecalis		1/1												1/1
S. epidermidis	1/1													1/1
Total	2/2	3/3	2/3	3/3	4/4	6/6	4/5		0/1		0/1			24/28

800 μg/ml, BRL 25000 25 μg/ml の MIC の *E. coli* 10^7/ml を検出し，投与終了時には同じ MIC の *E. coli* 10^8/ml を検出，尿中細菌数の低下は認めたが，膿尿が改善されなかった。

25 症例より検出した菌株は 9 菌種 28 株で，*E. coli* 17 株 (60.7%) と最も多く，*P. mirabilis* 3 株，*P. aeruginosa* 2 株，*K. pneumoniae*，*C. freundii*，*E. aerogenes*，*A. anitratum*，*S. faecalis* および *S. epidermidis* 各 1 株であった。BRL 25000 投与終了時において継続して認められた菌株は *E. coli* 17 株中 2 株，*P. aeruginosa* 2 株中 2 株で，BRL 25000 による除菌率は 85.7% であった (Table 6)。

BRL 25000 投与前に検出した菌株について 10^6 接種時における MIC 値と細菌学的効果を検討してみたところ，*E. coli* の MIC 分布は 0.78～25 μg/ml に分布しており，除菌されなかった *E. coli* は MIC 25 μg/ml 1 株と 1.56 μg/ml 1 株であったが，MIC 1.56 μg/ml の *E. coli* を検出した症例では投与終了時には MIC 12.5 μg/ml の *E. coli* を検出しており，同一菌種ながら菌交代症例と考えるべきかもしれない。*P. aeruginosa* 2 株は MIC 100～400 μg/ml に分布していた。除菌された他の菌種は 25 μg/ml 以下に分布していた (Table 7)。

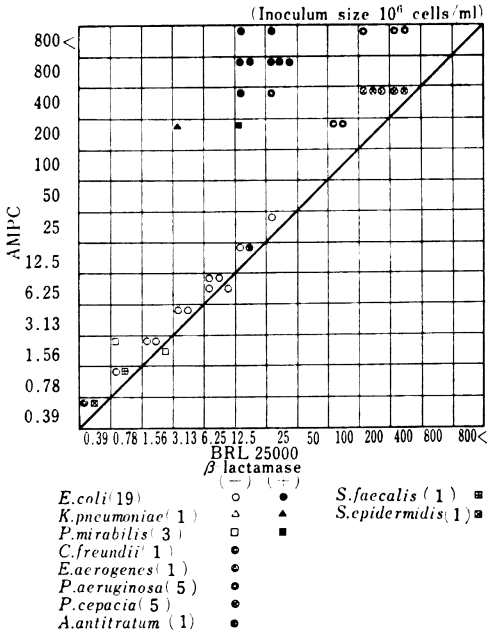
5 日目の尿細菌培養に新しく出現した菌株は *P. cepa-*

Table 8 Strains* appearing after BRL 25000 treatment in UTI after radical operation for cervical cancer

Isolates	No. of strains
Pseudomonas cepacia	5
Pseudomonas aeruginosa	1
Total	6

* regardless of bacterial count

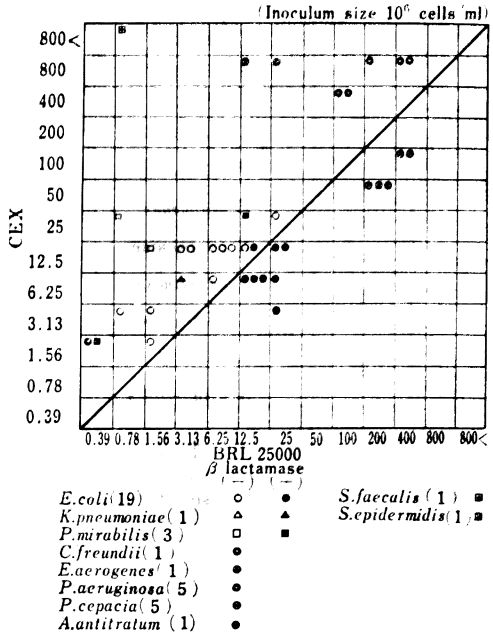
Fig. 1 Correlogram between MICs of BRL 25000 and AMPC against clinical isolates



cia 5株と *P. aeruginosa* 1株との合計6株であった。これらの BRL 25000 の MIC は 100～400 μg/ml であった (Table 8)。

BRL 25000 投与前後に検出した細菌 38 株の 10^6 接種時の MIC を BRL 25000 と AMPC とで比較した。β-lactamase を検出した *E. coli* 8株は AMPC の MIC が 400 μg/ml 以上であったが，BRL 25000 では 12.5～25 μg/ml であった。β-lactamase が検出されなかった *E. coli* 11 株は AMPC と BRL 25000 の MIC とは同一で，0.78～25 μg/ml に分布していた。*K. pneumoniae* 1株は β-lactamase が検出され，AMPC の MIC は 200 μg/ml で，BRL 25000 の MIC は 3.13 μg/ml であった。*P. mirabilis* 3株中，β-lactamase

Fig. 2 Correlogram between MICs of BRL 25000 and CEX against clinical isolates



が検出された1株は AMPC の MIC 200 μg/ml で，BRL 25000 の MIC は 12.5 μg/ml であった。他の2株は AMPC の MIC 1.56 μg/ml で，BRL 25000 の MIC は 0.78 と 1.56 μg/ml であった。他の菌種では *E. aerogenes* を除いて AMPC と BRL 25000 の MIC はほぼ同一であった (Fig. 1)。

同じ 38 株の 10^6 接種時における MIC を BRL 25000 と CEX で比較した (Fig. 2)。AMPC との比較時と異なり，β-lactamase が検出された *E. coli* 8株では BRL 25000 の MIC は 12.5～25 μg/ml で，CEX では 3.13～12.5 μg/ml で CEX に感受性が良く，β-lactamase が検出されなかった *E. coli* 11 株では BRL 25000 の MIC は 0.78～25 μg/ml に分布し，CEX の MIC は 1.56～25 μg/ml に分布し，BRL 25000 に感受性が良い。*P. cepacia* および *P. aeruginosa* を除いた他菌種では CEX より BRL 25000 に感受性が良かった (Fig. 2)。

投与前後の副作用に関しては自他覚的所見とも異常を認めなかった。投与前に3症例において GOT, GPT の軽度上昇が認められたが，増悪傾向を認めず改善された (Table 9)。

III. 考　　察

広汎性子宮全摘術後の尿路感染症は頻度が高く，難治性であるとともに，検出される *E. coli*, *K. pneumoniae*

Table 9-(1) Laboratory findings before and after BRL25000 administration

No.	Age	B.W (kg)		RBC (x10⁴/cm³)	Hb (g/dℓ)	Ht (%)	WBC (/mm³)	Plt (x10⁴/mm³)	GOT (IU/1)	GPT (IU/1)	Al-P (IU/1)	LDH (IU/1)	Bilirubin(mg/dl) Direct	Bilirubin(mg/dl) Total	TP (g/dℓ)	Alb (g/dℓ)	BUN (mg/dℓ)	S-Cr (mg/dℓ)	Na (mEq/1)	K (mEq/1)	Cl (mEq/1)
1	40	48	B	381	12.5	36.6	6,000	19.2	6	12	32	168	0.1	0.5	7.3	4.5	9.0	0.7	142	4.0	107
			A	412	12.4	38.9	3,900	17.8	23	10	35	180	0.1	0.5	7.5	4.5	10.0	0.8	143	4.5	108
2	44	48	B	440	11.8	36.3	4,500	16.0	12	5	26	69	0.1	0.5	7.9	3.5	7.0	0.6	141	5.0	103
			A	415	11.8	35.6	2,800	14.2	11	5	24	80	0.1	0.3	8.0	3.6	6.0	0.5	144	4.7	104
3	44	48	B	405	11.8	35.4	2,500	14.4	14	18	31	82	0.1	0.5	7.9	3.7		0.6			
			A	400	11.2	34.5	3,500	16.0	15	17	40	80	0.1	0.5	7.6	3.4		0.7			
4	60	50	B	350	12.0	34.5	7,500	30.0	20	10	180	300	0.1	0.4	7.5	3.9	20.0	0.9	142	4.2	106
			A	346	11.0	34.0	7,400	28.9	19	9	175	395	0.1	0.3	7.7	4.0	20.6	0.9	143	4.0	108
5	64	43	B	390	11.0	35.0	7,500	32.0	18	13	280	298	0.1	0.3	7.5	4.3	15.0	0.8	141	4.0	106
			A	384	10.7	34.2	7,300	31.3	17	12	278	303	0.1	0.3	7.1	4.1	16.4	0.7	143	4.2	108
6	50	44	B	468	14.3	41.1	2,600	16.2	93	142	18	177	0.1	0.7	6.9	3.4	11.0	0.5	142	4.4	102
			A	421	13.5	39.8	2,500	17.0	72	114	23	189	0.1	0.8	6.8	3.5	14.0	0.7	141	4.6	103
7	63	60	B	450	14.0	41.0	4,500	22.0	25	23	250	300	0.4	0.8	7.5	4.3	12.0	0.8	143	4.4	105
			A	436	13.5	40.9	3,900	16.8	31	20	244	320	0.4	0.7	7.1	4.2	13.3	0.7	145	4.6	108
8	54	55	B	430	14.2	42.0	4,500	25.0	20	15	230	300	0.1	0.3	7.5	4.5	15.0	0.8	150	4.0	107
			A	429	14.0	41.3	4,600	20.7	19	18	221	305	0.1	0.3	7.3	4.6	17.1	0.7	155	4.2	108
9	61	63	B	395	12.8	39.0	5,500	20.5	15	12	175	280	0.2	0.4	6.7	4.2	15.0	0.9	145	4.5	108
			A	396	12.7	38.6	5,200	16.7	16	11	188	275	0.2	0.4	6.5	4.0	17.3	1.2	146	4.6	111
10	40	50	B	480	15.0	43.0	4,800	22.5	20	15	280	230	0.2	0.5	7.6	4.5	12.0	0.9	140	4.1	106
			A	470	14.7	41.7	4,700	21.8	16	14	312	233	0.2	0.5	7.3	4.5	11.1	0.7	138	3.9	104
11	53	46	B	430	14.0	39.0	5,200	30.0	25	20	180	380	0.1	0.3	7.5	4.5	15.0	0.7	140	4.3	106
			A	412	13.3	38.5	4,200	27.6	18	11	188	455	0.1	0.3	7.2	4.4	18.9	0.8	142	4.5	108
12	56	56	B	375	13.0	38.0	4,200	22.0	19	15	250	280	0.2	0.4	7.5	4.5	15.0	0.9	145	4.4	107
			A	380	12.7	37.0	3,700	17.0	17	11	203	289	0.2	0.4	7.1	4.3	14.6	0.9	144	4.3	106
13	41	45	B	430	14.0	38.5	5,500	15.0	18	10	250	280	0.2	0.4	7.8	4.2	13.5	0.7	140	3.5	103
			A	450	13.6	40.2	4,100	12.0	15	7	226	296	0.2	0.4	7.6	4.3	15.2	0.8	141	3.6	104
14	34	60	B	438	14.0	39.5	5,200	23.0	25	15	250	300	0.2	0.5	7.9	4.7	15.0	0.7	143	4.3	105
			A	452	13.9	40.4	4,800	20.8	30	25	271	398	0.2	0.5	8.1	4.6	16.6	0.8	141	4.0	102
15	61	55	B	380	11.2	34.0	3,500	28.5	20	10	250	280	0.1	0.3	6.9	4.2	10.0	0.7	143	3.9	105
			A	376	10.6	33.0	2,800	30.2	15	6	226	297	0.1	0.3	6.7	4.0	8.4	0.9	145	4.1	107

B: Before the treatment A: After the treatment

Table 9-(2) Laboratory findings before and after BRL25000 administration

No.	Age	B.W. (kg)		RBC (x10⁴/mm³)	Hb (g/dℓ)	Ht (%)	WBC (/mm³)	Plt (x10⁴/mm³)	GOT (IU/1)	GPT (IU/1)	Al-P (IU/1)	LDH (IU/1)	Bilirubin(mg/dℓ) Direct	Bilirubin(mg/dℓ) Total	TP (g/dℓ)	Alb (g/dℓ)	BUN (mg/dℓ)	S-Cr (mg/dℓ)	Na (mEq/1)	K (mEq/1)	Cl (mEq/1)
16	63	38	B	430	12.8	42.0	6,500	23.5	15	8	150	280	0.1	0.5	6.8	3.5	11.8	0.9	143	4.9	110
			A	429	13.0	40.3	5,100	25.5	13	5	184	260	0.1	0.3	6.7	3.4	12.4	0.7	142	5.1	109
17	52	43	B	350	12.0	35.0	6,000	25.0	19	15	280	250	0.1	0.3	6.5	3.5	12.0	0.9	138	3.9	105
			A	342	11.4	34.3	6,500	27.5	18	14	334	201	0.1	0.3	6.4	3.8	14.9	0.7	137	3.8	104
18	53	62	B	495	14.0	39.5	5,500	23.0	43	50	280	320	0.4	1.2	7.8	4.5	11.8	0.8	136	4.4	103
			A	520	13.4	41.0	4,300	12.1	39	63	279	330	0.4	1.4	7.6	4.4	12.6	0.6	138	4.6	105
19	57	45	B	465	14.6	43.9	7,800	20.8	60	55	221	380	0.2	0.5	7.3	4.5	12.0	0.9	140	4.3	105
			A	466	15.3	45.2	6,200	23.6	50	58	278	440	0.2	0.5	7.9	4.5	16.6	0.9	140	4.9	102
20	60	48	B	460	13.8	38.5	4,500	20.5	35	30	178	280	0.3	0.6	7.8	5.0	13.5	0.9	143	4.3	104
			A	457	14.2	41.7	5,000	24.3	38	30	166	290	0.3	0.5	7.6	4.5	15.5	0.8	141	4.8	103
21	61	50	B	410	12.8	38.6	6,200	15.7	18	12	160	276	0.1	0.4	6.3	3.9	19.0	0.8	165	3.7	103
			A	473	15.5	45.3	5,300	21.1	18	17	216	302	0.2	0.4	7.3	4.4	20.7	0.7	143	4.4	106
22	56	45	B	324	11.5	34.0	5,500	38.6	14	10	204		0.3	0.6	6.7	4.1	16.1	0.7	135	3.9	104
			A	299	10.2	29.0	4,000	34.0	14	11	157		0.2	0.4	5.5	3.5	15.7	0.8	143	4.1	111
23	47	60	B	516	13.2	41.3	6,200	14.3	53	96	39		0.1	0.4			6.0	0.4	143	4.2	104
			A	493	13.3	40.9	5,200	16.7	36	53	39		0.1	0.5			8.0	0.5	142	4.4	103
24	53	60	B	405	12.7	37.9	7,800	30.8	7	14	32		0.1	0.3	7.0	3.5	10.0	0.7	143	4.5	104
			A	399	12.8	37.7	6,600	29.5	11	28	35		0.1	0.5	7.0	3.7		0.7			
25	43	43	B	556	14.1	43.3	6,700	21.9	27	50	46		0.2	0.9			10.0	0.5	143	4.1	104
			A	526	13.4	42.8	5,100	23.3	34	43	44		0.1	0.5			8.0	0.4	143	4.3	103

B : Before the treatment A : After the treatment

なども ABPC, CEX など β-lactam 剤に耐性を示す菌株の検出頻度が高い。最近，β-lactam 剤の細菌に対する作用点の解明，細菌の β-lactam 剤に対する耐性機序の解明がされながら，強力な抗菌活性を持つ Cephem 系薬剤が開発され臨床に用いられるようになった[9]。

BRL 25000 は CVA と AMPC の合剤で，CVA は抗菌力は弱いが産生する β-lactamase と不可逆的に結合してその働きを阻害することにより AMPC に本来の抗菌力を発揮させることができる[1]。

CVA は Richmond type の I 型の β-lactamase には阻害効果が弱く，II～V 型およびグラム陽性球菌の産生する β-lactamase を強く阻害することが認められている。また，ABPC 耐性グラム陰性桿菌から得られるものは大部分 TEM 型 β-lactamase で CVA により阻害される[8]。

教室保存臨床分離菌株の AMPC に対する MIC 測定を行なったところ，*E. coli* 130 株中 101 株 (77.7%)，*K. pneumoniae* 35 株中 20 株 (57.1%) が AMPC 800 μg/ml 以上の高度耐性菌であった。CEX にも少数株であるが耐性菌を認めた。BRL 25000 に対する MIC は，*E. coli* では 0.78～50 μg/ml に分布し，91.5% の菌株が 12.5 μg/ml 以下であった。また *K. pneumoniae* では 0.78～50 μg/ml に分布し，97.1% の菌株が 25 μg/ml 以下であった。BRL 25000 は CEX と同等，一部の CEX 耐性菌にも優れた抗菌力を示した。*P. mirabilis* および *P. vulgaris* では CEX より優れた抗菌力を示した。諸家の報告のように[2~4]，*M. morganii*, *Enterobacter*, *Serratia* には期待される抗菌力は示さなかった。

子宮頸癌術後の尿路感染症例 25 例に BRL 25000, 375 mg×3/日，5 日間投与により，84% の有効率が得られた。AMPC 感受性菌による感染症例では 85.7%，AMPC 耐性菌による感染症例では，*P. aeruginosa*, *E. aerogenes* による感染症例 3 例を除いて，87.5% の有効率であった。ほぼ同様の有効率であり，CVA と AMPC の併用の有用性がうかがえる。BRL 25000 による治療後に，*P. cepacia*, *P. aeruginosa* の出現を 6 例に認めたが，治療時の菌交代症に注意する必要がある。

CVA は AMPC 感受性菌の MIC に影響を及ぼさないことが，検出菌の BRL 25000 と AMPC の MIC の比較から推測された。また，BRL 25000 と CEX の検出菌に対する MIC の比較において，β-lactamase 陽性の *E. coli* では CEX≦BRL 25000 であり，β-lactamase 陰性の *E. coli* では CEX≧BRL 25000 であった。

E. coli, *K. pneumoniae* では，BRL 25000 の抗菌力はほぼ同じであるが，CEX 耐性の *Proteus*, *S. faecalis* などに抗菌力をもっており，子宮頸癌術後の尿路感染症の治療に有用と考えられる。

IV. まとめ

1. 教室保存臨床分離菌株の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* および *P. vulgaris* の AMPC 耐性菌に対して BRL 25000 は著明な抗菌力を示した。

2. 子宮頸癌術後の尿路感染症に対して，BRL 25000 による治療の有効率は 84% であった。AMPC 耐性菌による感染症例で 87.5% が有効であった。

文献

1) Reading, C. & M. Cole : Clavulanic acid : a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicr. Agents & Chemoth. 11(5) : 852～857, 1977

2) Matsuura, M. ; H. Nakazawa, T. Hashimoto & S. Mitsuhashi : Combined antibacterial activity of amoxycillin with clavulanic acid against ampicillin-resistant strains. Antimicr. Agents & Chemoth. 17(6) : 908～911, 1980

3) Comber, K. R. ; R. Horton, S. J. Layte, A. R. White & R. Sutherland : Augmentin : Antibacterial activity *in vitro* and *in vivo*. In : Augmentin : Clavulanate-potentiated amoxicillin : Proceedings of the First Symposium (Rolinson, G. N. & A. Watson, ed.) Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 19～38, 1980

4) Wise, R. ; J. M. Andrews & K. A. Bedford : *In vitro* study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxycillin, and carbenicillin. Antimicr. Agents & Chemoth. 13(3) : 389～393, 1978

5) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29(1) : 76～79, 1981

6) 大越正秋，他：UTI 薬効評価基準（第二版）。Chemotherapy 28(2) : 324～341, 1980

7) Neu, H. C.: Antibiotic inactivation enzyme and bacterial resistance. In : Antibiotics in Laboratory Medicine (Lorian, V., ed.) Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 454～473, 1980

8) Slocombe, B.: β-lactamases : Occurrence and classification. In : Augmentin : Clavulanate-potentiated amoxycillin : Proceedings of the First Symposium (Rolinson, G. N. & A. Watson, ed.) Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 8～18, 1980

9) 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

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON BRL 25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Motoki Hayasaki, Shinichi Iwasa, Hideaki Kondo, Kunihiko Ito,
Shinichiro Shiraki and Katsumi Noda
Department of Obstetrics and Gynecology Gifu University School of Medicine

Bacteriological and clinical studies on BRL 25000, an antibiotic comprising AMPC and potassium clavulanate (β-lactamase inhibitor), were performed and the following results were obtained.

1. Antimicrobial activity

The antimicrobial activity of BRL 25000 was superior to that of AMPC and CEX against various organisms isolated from UTI.

In particular, BRL 25000's antimicrobial activity was excellent against AMPC-resistant strains producing β-lactamase.

2. Clinical effects

BRL 25000 was administered to 25 postoperative cervical cancer patients with complicated UTI at a daily dose of 1,125 mg for 5 days. Excellent or good results were obtained in 21 of 25 patients evaluated according to the criteria proposed by the UTI committee of Japan. The overall clinical efficacy rate was 84%.

No side effects were observed.

From the above results, it is concluded that BRL 25000 is a useful drug for the treatment of UTI in the field of obstetrics and gynecology.