

皮膚科領域における BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎と臨床

洲脇 正雄・池田 政身・柏 尚裕・野原 望

岡山大学医学部皮膚科学教室

(主任：野原 望教授)

皮膚科領域において Amoxicillin と Clavulanic acid の合剤である BRL25000 について検討した。

1) 膿皮症から得られた *S. aureus*, *S. epidermidis* に対する Amoxicillin 単独と, Amoxicillin と Clavulanic acid 併用による抗菌力を検討した。併用では $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下で全株が発育阻止された。

2) ラットに BRL25000 を胃内投与し Amoxicillin と Clavulanic acid の血清中および皮内濃度を検討した結果, Amoxicillin と Clavulanic acid はほぼ一定の濃度比で同様の推移パターンを示した。

3) 臨床応用として膿皮症 28 例に使用し 24 例 (85.7%) に有効例を認めた。副作用として 1 例に嘔気, 4 例に軽度の胃腸障害を認めた。

BRL25000 は Amoxicillin (以下 AMPC) と英国ビーマン研究所で開発された β -lactamase 阻害剤である Potassium clavulanate (以下 CVA) の 2:1 の配合剤である。Fig. 1 に示す構造式をもつ CVA の配合により, β -lactamase 産生菌に対しては AMPC 単独より優れた抗菌力をもつといわれている。

今回われわれは皮膚科領域において, 本剤の基礎的・臨床的検討を行ったので, その成績を報告する。

I. 材料と方法

1) 細菌学的検査

最近皮膚科領域より採取された *S. aureus* 27 株および *S. epidermidis* 26 株について BRL25000 の最小発育阻止濃度 (MIC) を Ampicillin (ABPC), AMPC を対照に測定した。測定にあたっては *S. aureus* では日本化学療法学会標準法 (1968 年制定, 1974 年改訂) の現行法²⁾に従い, 増菌用培地は Trypto-soya broth (ニッスイ), 感受性測定用培地は Heart-infusion agar (ニッサン) を用いた。*S. epidermidis* については新しく改訂された最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂案³⁾によった。増菌用培地として Mueller-hinton broth (Difco), 測定用培地として Mueller-hinton agar (Difco) を使用した。接種菌量はともに 10^6 cells/ml, 10^8 cells/ml で実施した。

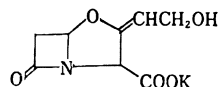
2) ラットにおける BRL25000 投与後の AMPC および CVA の血清中濃度と皮内濃度

Wistar 系雄ラット (200g 前後) を使用した。Beecham Research Laboratories より提供された BRL

25000 pellet (potency 3 mg/pellet) を用い, 4 匹 1 群として 15 mg/kg, 30 mg/kg, 45 mg/kg の投与量で水溶液として空腹時に胃内に投与した後, 30 分, 1, 2, 4, 6 時間後にエーテル麻酔を行い, 頸動脈より採血し, 同時に剃毛した背皮を採取した。皮膚は皮下組織を除去した後, 鋏で細切し, 2 倍量 (v/w) の 0.1 M citrate buffer (pH 6.5) 中で polytron 高速ホモジェナイザーでホモジネート後, 1 時間静置, 4°C , 10,000 rpm 30 分間遠沈し, 上清を試料とした。血清は正常ラット血清で 2 倍希釈して試料とした。試料は採取後 -70°C に保存し 1 週間以内に濃度測定を行った。使用培地は Antibiotic medium No. 2 (Difco) を用いた。

AMPC の濃度測定には, *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を試験菌とする標準曲線による円筒平板法の二層法を用いた。一方 CVA の測定には, 試験菌として β -lactamase 産生の *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 を用い, あらかじめ培地中に Benzyl penicillin を最終濃度 $60 \mu\text{g/ml}$ になるように混合しておき, CVA による β -lactamase の活性阻害により生ずる阻止円の直径を測定する標準曲線法による円筒平板法を用いた。皮内

Fig. 1 Chemical structure of potassium clavulanate



濃度は材料としたものと皮膚の単位重量あたりに換算して表わした。

3) 臨床成績

昭和 55 年 4 月から 56 年 2 月までに岡山大学皮膚科外来および入院の 16 歳以上にみられた皮膚・軟部組織感染症を対象とした。内訳は癰 9 例、癰腫症 5 例、感染粉瘤 2 例、二次感染 6 例、爪囲炎 3 例、皮下膿瘍 1 例、リンパ管炎 2 例の計 28 例であった。投与方法は BRL 25000 錠 (1 錠中 AMPC 250 mg と CVA 125 mg を含む)、3 錠 3 分服 (1.125 g/day)、または 4 錠 4 分服

(1.5 g/day) を 1 日量とした。投与期間は 7 日間を原則とし、臨床効果の判定には疼痛、発赤、浮腫範囲、膿瘍形成、排膿等を基準とし、5 日目までに著明改善のみられたもの著効、改善のみられたもの有効、7 日目までに改善のみられたものやや有効、不変または悪化したものを無効とした。また同時に起炎菌の分離、同定を行い AMPC と BRL25000 の MIC を測定し併記した。

II. 結 果

1) *S. aureus*, *S. epidermidis* に対する抗菌力

S. aureus の場合 (Fig. 2, 3), 10^8 cells/ml 接種の場

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* 27 strains (10^8 cells/ml)

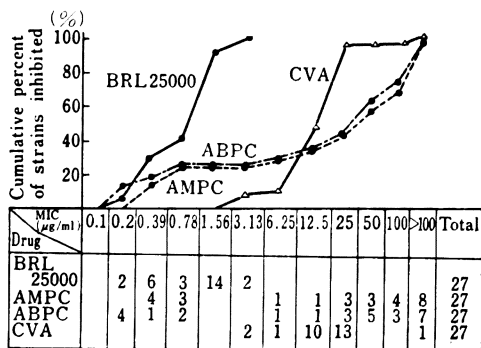


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* 27 strains (10^6 cells/ml)

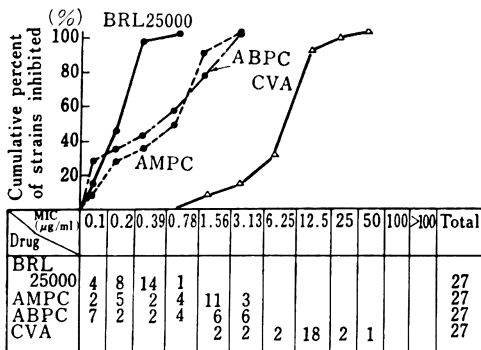


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. epidermidis* 26 strains (10^8 cells/ml)

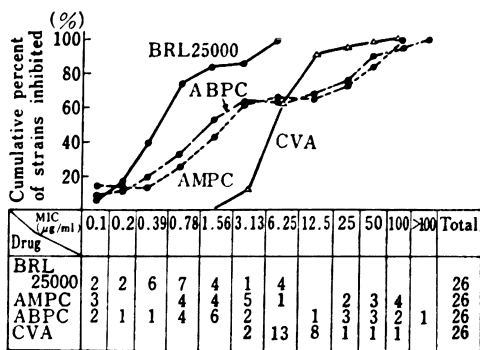


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. epidermidis* 26 strains (10^6 cells/ml)

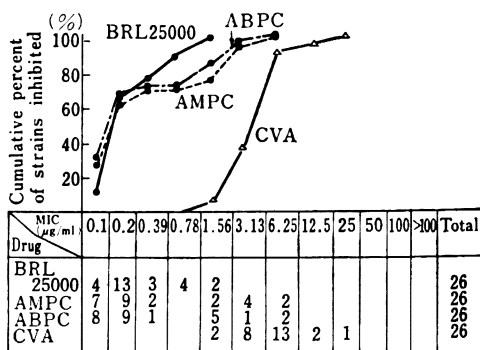


Table 1 Serum and skin levels of AMPC and CVA after oral administration of BRL25000 to rats (45mg/kg)

Time(hr.)	1 / 2		1		2	
Drug	AMPC	CVA	AMPC	CVA	AMPC	CVA
Serum ($\mu\text{g/ml}$)	1	8.20	3.55	4.98	0.48	2.03
	2	5.50	3.20	6.15	1.45	4.85
	3	5.80	2.90	6.48	0.96	5.80
	4	4.25	1.55	7.50	1.18	3.35
M \pm SD	5.94 \pm 1.65	2.90 \pm 0.68	6.28 \pm 1.03	1.02 \pm 0.41	4.01 \pm 1.65	0.24 \pm 0.09
Skin ($\mu\text{g/g}$)	1	1.52	0.46	2.80	1.88	<0.16
	2	2.26	1.00	2.90	0.34	2.90
	3	1.72	0.56	3.10	0.30	<0.16
	4	2.22	0.86	3.86	0.40	<0.16
M \pm SD	1.93 \pm 0.36	0.72 \pm 0.25	3.16 \pm 0.47	0.73 \pm 0.77	2.40 \pm 0.80	<0.16

Fig.6 Serum levels of AMPC after oral administration of BRL25000 to rats

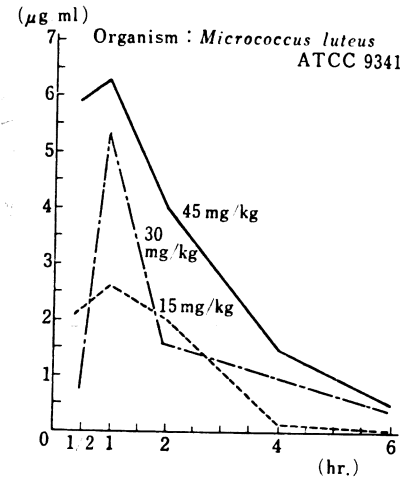


Fig.7 Skin levels of AMPC after oral administration of BRL25000 to rats

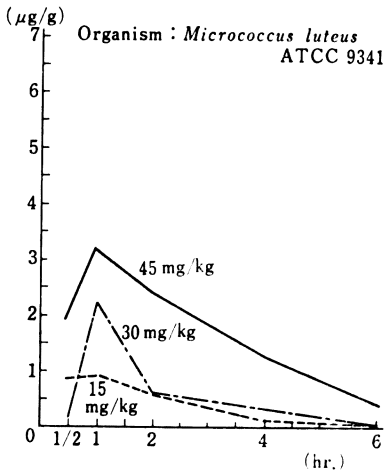
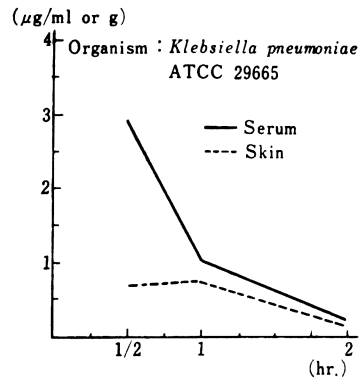


Fig.8 Serum and skin levels of CVA after oral administration of BRL25000 to rats (45 mg/kg)



合, BRL25000 は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する 1 峰性の分布を示し, AMPC, ABPC ではともに 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下と 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 2 峰性の分布を示した。また CVA は 25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する 1 峰性の分布を示した。10⁶ cells/ml 接種では BRL25000 は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する AMPC に比較し 2 管程度良好となっている。S. epidermidis の場合 (Fig. 4, 5), 10⁸ cells/ml 接種時 BRL25000 は $\leq 0.1 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し AMPC, ABPC の $\leq 0.1 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ の分布に比べ良好な感受性を示した。10⁶ cells/ml 接種時にも同様な傾向がみられた。CVA は 10⁸ cells/ml 接種時, 10⁶ cells/ml 接種時ともに 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する 1 峰性の分布を示した。

Table 2 Clinical results of pyoderma treated with BRL25000 (No. 1)

No	Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Surgical procedure	Daily dosis (g)	Duration (days)	Organism	MIC (μ g/ml)		Result	Side effect	Pre- antibiotics
									AMPC (10 ⁶)	BRL25000 (10 ⁶)			
1	S.S.	16 M	Furuncle	None	—	1.5	7	<i>S. aureus</i>	100	3.13	Good	None	—
2	K.T.	49 F	Furuncle	None	—	1.5	5	<i>S. aureus</i>	800	1.56	Excellent	None	—
3	H.Y.	18 M	Furuncle	None	—	1.5	7	<i>S. aureus</i>	0.2	0.2	Good	None	—
4	K.Y.	39 M	Furuncle	None	—	1.5	7	No growth			Excellent	None	EM poor
5	T.N.	41 F	Furuncle	None	Puncture	1.5	4	<i>S. aureus</i>	>800	3.13	Excellent	Nausea	—
6	T.O.	23 M	Furuncle	None	—	1.5	4	<i>S. epidermidis</i>	<0.1	<0.1	Excellent	Stomach pain	—
7	S.I.	81 M	Furuncle	None	Incision	1.5	7	<i>S. aureus</i>	100	6.25	Excellent	None	—
8	M.S.	57 F	Furuncle	None	—	1.5	4	<i>S. aureus</i>	400	3.13	Good	None	—
9	M.O.	28 F	Furuncle	None	—	1.5	4	<i>S. aureus</i>	25	3.13	Excellent	None	—
10	T.O.	17 M	Furunculosis	None	—	1.5	15	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.39	Fair	None	—
11	A.K.	27 F	Furunculosis	None	—	1.5	5	<i>S. aureus</i>	800	3.13	Excellent	None	—
12	C.A.	40 F	Furunculosis	None	—	1.5	4	<i>S. aureus</i>	>800	25	Good	Abdominal discomfort	—
13	F.K.	66 M	Furunculosis	None	—	1.5	7	<i>S. epidermidis</i>			Good	None	—
14	S.S.	35 M	Furunculosis	None	—	1.5	15	<i>P. mirabilis</i>	1.56	1.56	Good	None	—

Table 2-2 Clinical results of pyoderma treated with BRL25000 (No. 2)

No	Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Surgical procedure	Daily dosis (g)	Duration (days)	Organism	MIC (μ g/ml)		Result	Side effect	Pre- antibiotics
									AMPC (10 ⁶)	BRL25000 (10 ⁶)			
15	M. K.	46 M	Inflammatory atheroma	None	Incision	1.5	6	<i>S. epidermidis</i>	0.2	0.2	Good	None	G.M. poor
16	Y. K.	35 F	Inflammatory atheroma	None	Incision	1.5	3	<i>S. aureus</i>	200	3.13	Good	None	—
17	T. D.	29 M	Secondary infection	Sebocysto- matosis	—	1.5	7	<i>S. epidermidis</i>	0.2	0.2	Fair	None	AMPC, poor
18	S. M.	71 M	Secondary infection	None	—	1.5	7	No growth	/	/	Good	None	—
19	M. Y.	84 F	Secondary infection	None	—	1.125	7	<i>S. aureus</i>	200	3.13	Good	None	—
20	S. T.	83 M	Secondary infection	Chronic ulcer	—	1.5	14	No growth	/	/	Fair	Abdominal discomfort	CEX, poor
21	T. M.	30 M	Secondary infection	Psoriasis vulgaris	—	1.5	3	<i>S. aureus</i> <i>E. agglomerans</i>	— 50	— 3.13	Excellent	None	—
22	T. S.	27 M	Secondary infection	Tinea pedis	—	1.5	7	No growth	/	/	Fair	None	—
23	T. K.	45 F	Paronychia	Tinea pedis	—	1.5	7	<i>S. aureus</i>	25	3.13	Good	None	—
24	W. F.	27 M	Paronychia	None	—	1.125	5	<i>S. aureus</i> <i>A. luoffii</i>	>800 25	6.25 6.25	Excellent	None	—
25	T. S.	40 M	Paronychia	None	—	1.5	7	<i>S. aureus</i>	25	1.56	Good	Abdominal discomfort	—
26	I. K.	31 M	Lymphangitis	Tinea pedis	—	1.125	3	<i>S. aureus</i>	/	/	Excellent	None	—
27	K. K.	29 F	Lymphangitis	None	—	1.5	10	<i>S. aureus</i>	50	3.13	Excellent	None	—
28	T. S.	38 M	Abscess	None	Puncture	1.5	6	<i>S. aureus</i>	>800	3.13	Good	None	—

Table 3 Clinical results of BRL25000 to pyoderma

Diagnosis	Clinical results				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Furuncle	6	3	0	0	9
Furunculosis	1	3	1	0	5
Inflammatory atheroma	0	2	0	0	2
Secondary infection	1	2	3	0	6
Paronychia	1	2	0	0	3
Subcutaneous abscess	0	1	0	0	1
Lymphangitis	2	0	0	0	2
Total	11 (39.3%)	13 (46.4%)	4	0	28

2) ラットにおける AMPC および CVA の血清中濃度と皮内濃度

BRL25000 を体重当たり 15 mg/kg, 30 mg/kg, 45 mg/kg の投与量で経口投与後の血清中濃度と皮内濃度について、経時的に測定した結果を Table 1, Fig. 6, 7, 8 に掲げる。AMPC については血清中濃度、皮内濃度ともに投与後 1 時間でピークに達し、皮内濃度は血清中濃度の約 1/3~1/2 であった。CVA について平均値でみると 1/2 時間値血清 2.90 $\mu\text{g/ml}$, 皮膚 0.72 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間値血清 1.02 $\mu\text{g/ml}$, 皮膚 0.73 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間値血清 0.24 $\mu\text{g/ml}$, 皮膚 <0.16 $\mu\text{g/ml}$ で血清中濃度は 1/2 時間にピークを示したが、皮内濃度は 1 時間にピークに達し血清中濃度の約 70% であった。

3) 臨床成績 (Table 2)

疾患別の臨床効果を Table 3 に掲げる。成績全体では 28 例中著効 (excellent) 11 例 39.3%, 有効 (good) 13 例 46.4%, 有効以上の有効率は 85.7% であった。AMPC に対する MIC (10^8 cells/ml 接種) が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性 *S. aureus* が分離された 15 例では、著効 7 例、有効 8 例、無効 0 で有効率は 100% であった。副作用として 1 例に嘔気、1 例に胃痛、3 例に腹部不快感がみられたが、投薬を中止することなく継続投与が可能でいずれも、すみやかに軽快した。また、投薬前後に実施し得た臨床検査成績については生理的な変動の幅を超えた例は認められなかった。

III. 考 按 と 総 括

Potassium clavulanate は Clavulanic acid (CVA) のカリウム塩で、CVA は *Streptomyces clavuligerus*

ATCC 27064 から分離された⁴⁾ penicillin 核に類似する構造を持つ β -lactamase 阻害物質で、低濃度で不可逆的に β -lactamase と結合してその活性を阻害する⁵⁾。

膿皮症の起炎菌の大部分を占める *S. aureus* と *S. epidermidis*⁶⁾ について AMPC と CVA の併用効果 (BRL25000) を検討した結果、CVA 単独では、*S. aureus*, *S. epidermidis* とともに 10^8 cells/ml と 10^6 cells/ml では接種菌量による MIC 値に大差をみないが、AMPC および BRL25000 では接種菌量により MIC 値に大きな変動を認めた。AMPC 耐性 *S. aureus* に対しての BRL25000 の抗菌力は AMPC 単独に比べ 10^8 cells/ml 接種時の MIC 値は 5~6 管程度、 10^6 cells/ml 接種時には 2 管程度の低下を認め 10^8 cells/ml 接種時の方がより顕著な効果を認めた。*S. epidermidis* では *S. aureus* に比較して AMPC, CVA に対する感受性菌の比率は高いが、同様に 10^8 cells/ml 接種時により顕著な感受性効果の増強を認めた。

AMPC と CVA の割合が 2:1 の配合剤 (BRL25000) をラットに経口投与したときの AMPC と CVA の血清中濃度の推移はほぼ同様のパターンを示し、皮膚内においてもほぼ一定の濃度比で存在することが確認された。ラット臓器内の経時的濃度推移は生体内代謝を推測し、ある程度、臨床例においての吸収、代謝、排泄を予測しうる成績と考えられ CVA の少量の共存で AMPC に対する強い感受性増強効果が得られることにより臨床例においても確実に安定した効果が期待される。CVA についてはその安全性の面からの問題点はなく、BRL25000 の臨床的有用性と有効率を指標としてみると、全体では 85.7% という優れた臨床効果が得られ、AMPC に対する MIC が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性 *S. aureus* が起炎菌として分離された症例に対しても 100% の有効率が挙げられた事は特筆に値する。

われわれは BRL25000 の基礎的、臨床的検討を行ない、本剤が非常に抗菌力が強くかつ broad spectrum であり、十分な除菌および臨床効果が得られるものと確信し、膿皮症に対する first choice となり得るものであると結論される。

文 献

- 1) WISE, R. ; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD : *In vitro* study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxycillin and carbenicillin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 13 (3) : 389~393, 1978
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968 年制定, 1974 年改訂)。Chemotherapy 23 : 1~2, 1975
- 3) 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 : 76~79, 1981
- 4) 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
- 5) READING, C. & M. COLE : Clavulanic acid : a beta-lactamase inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11 (5) : 852~857, 1977
- 6) 洲脇正雄, 山本康生, 荒田次郎 : 皮膚一般細菌感染症に対する化学療法の基礎的検討。Chemotherapy 26(3) : 324~328, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON RBL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

MASAO SUWAKI, MASAMI IKEDA, NAOHIRO KASHIWA and NOZOMI NOHARA
The Department of Dermatology, Okayama University Medical School
(Director : Prof. NOZOMI NOHARA)

BRL25000, a newly developed antibiotic formulation of amoxicillin and clavulanic acid, was studied experimentally and clinically in the field of dermatology. The following results were obtained.

1) The *in vitro* antibacterial activity of amoxicillin alone and in combination with clavulanic acid against *S. aureus* and *S. epidermidis* was studied.

Most strains of both *Staphylococci* were inhibited by 3.13 $\mu\text{g/ml}$ or less of amoxicillin in combination with clavulanic acid. Two to fivefold reductions in MICs for amoxicillin resistant strains were observed for amoxicillin in combination with clavulanic acid than with amoxicillin alone.

2) Serum and skin levels of amoxicillin and clavulanic acid in rats were studied after oral administration of BRL25000. The serum and skin levels of amoxicillin and clavulanic acid increased evenly.

3) Twenty-eight patients with various skin infections (furuncles 9, furunculosis 5, inflammatory atheroma 2, secondary infection 6, paronychia 3, abscess 1, lymphangitis 2) were treated with BRL 25000 orally at a total dosage of 1,125 mg administered t. i. d. or 1,500 mg administered q. i. d. Favourable clinical results were obtained in 24 (85.7%).

Side effects were found nausea in 1 and gastro-intestinal disorders in 4 which were not so severe.