

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

山本 康生・荒田 次郎・萩山 正治

高知医科大学皮膚科学教室

(主任：荒田次郎教授)

Amoxicillin (AMPC) と Clavulanic acid (CVA) の経口配合剤である BRL25000 を皮膚科学的に検討した。

1) BRL25000 をラットの胃内に 30 mg/kg 投与した後の AMPC, CVA の血清内, 皮膚内濃度を測定した。30 分, 1, 2, 4 時間後の AMPC 血清内濃度は 2.19, 2.42, 1.62, 0.54 $\mu\text{g/ml}$ で, 皮膚内濃度は, 0.37, 0.82, 0.41, 0.22 $\mu\text{g/g}$ であった。これに対し, CVA 血清内濃度は, 0.28, 0.22, 0.11, 0.06 $\mu\text{g/ml}$ で皮膚内濃度は 0.35, 0.12, 0.11, 0.12 $\mu\text{g/g}$ であった。

2) 上記の測定は -70°C に 1~2 週間保存した試料を用いたものであるが, 予備実験で 2 匹のラットに 30 mg/kg (9 mg/ml の水溶液として) 投与後 30 分に採取した血清, 皮膚を直ちに測定に供した成績では, CVA の血清濃度 2.50, 2.10 $\mu\text{g/ml}$, 皮膚内濃度 1.44, 1.16 $\mu\text{g/g}$ であった。

3) 急性皮膚感染症 10 例に本剤を使用した。著効 3 例, 有効 6 例, やや有効 1 例で有効率 90% であった。副作用としては, 2 例で消化器症状の訴えがあり, 1 例で舌に歯みがきがしみるという訴えがあった。

BRL25000 は Amoxicillin (AMPC) と Clavulanic acid (CVA) を 2 : 1 の割合に配合した合剤である。本剤は, CVA が β -lactamase を不可逆的に不活化することにより, β -lactamase 産生により AMPC 耐性となっている菌に対しても抗菌力を発揮し得る薬剤としたものである。今回, 本剤につき皮膚科学的に検討した結果を以下に報告することとする。

I. 材料と方法

1) ラットにおける実験

a) 予備実験¹⁾: 200 g 前後の Wistar 系雄ラットの胃内に金属カテーテルにより BRL25000 を投与し, 30 分後の CVA の血清濃度, 皮膚濃度を, 以下の b) に記す方法で測定した。21 mg/ml の水溶液として 60 mg/kg 投与 (n=2), 120 mg/kg 投与 (n=1), 9 mg/ml の水溶液として 30 mg/kg 投与の 3 条件で検討した。

b) の場合と異なり, 材料採取後直ちに測定した。

b) 200 g 前後の Wistar 系雄ラットに, a) と同様の方法により BRL25000 30 mg/kg (9 mg/ml の水溶液) を投与した後, AMPC, CVA の血清濃度, 皮膚濃度を経時的に測定した。投与後 30 分, 1, 2, 4 時間後に各時間 5 匹を 1 群としてエーテル麻酔下に採血屠殺し, 背を剃毛した後背皮を採取した。血清は分離後 -70°C に 1~2 週間保存したものを測定に供した。測定

にあたっては, 30 分, 1 時間の血清は 4 倍に, 2 時間目の群では 2 倍に希釈したものを, 4 時間のものは原血清をそのまま用いた。希釈は 0.1 M citrate buffer pH 6.5 にて行なった。

皮膚は, 皮下組織をはさみで可及的に除去した後細切し, 上記 buffer 2 倍量 (v/w) を加えて, polytron 高速ホモジナイザーによりホモジナイズし, 1 時間静置した後 4°C , 10,000 rpm, 10 分間遠沈し, その上清を被検液とした。血清と同様, 測定まで, -70°C に 1~2 週間保存した。

AMPC 測定は, *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とし, Antibiotic medium No. 2 (Difco) を用いる円筒平板二層法によった。

CVA 測定は, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とし, benzyl penicillin 終末濃度 60 $\mu\text{g/ml}$ を加えた Nutrient agar (Oxoid) を用いる円筒平板一層法によった。

標準曲線作成用 AMPC, CVA 溶液はともに 0.1 M citrate buffer pH 6.5 により希釈作成した。

2) 臨床成績

昭和 55 年 7 月から昭和 56 年 7 月まで当科関連病院皮膚科にて経験した癬 4 例, 癬腫症, 多発性毛包炎各 2 例, 感染粉瘤, 二次感染各 1 例の計 10 例に BRL25000

を使用した。

投与方法は、BRL25000 1日 1,500 mg 4分服 (3例), または1日 1,125 mg 3分服 (7例) であった。

効果判定は主治医の主観的判断により、5日目までに著明改善の認められたものを著効、改善のみられたものを有効、7日目までに改善のみられないものをやや有効、7日目までに全く改善のみられないものまたは経過中に増悪したものを無効とした。

II. 結果

1) ラットにおける実験

a) 予備実験¹⁾

60 mg/kg (21 mg/ml 水溶液として) 投与 (動物 No. 1,2): 30 分後の血清内 CVA 濃度は No. 1 0.76, No. 2 1.16 $\mu\text{g/ml}$, 皮膚内 CVA 濃度は No. 1 0.24, No. 2 0.43 $\mu\text{g/g}$ であった。

120 mg/kg (21 mg/ml 水溶液として) 投与 (動物 No. 3): 30 分後の血清内 CVA 濃度 0.94 $\mu\text{g/ml}$, 皮膚内 CVA 濃度は 0.32 $\mu\text{g/g}$ であった。

30 mg/kg (9 mg/ml の水溶液として) 投与 (動物 No. 4,5): 30 分後の血清内 CVA 濃度 No. 4 2.50, No. 5 2.10 $\mu\text{g/ml}$, 皮膚内 CVA 濃度 No. 4 1.44, No. 5

1.16 $\mu\text{g/g}$ であった。

b) BRL25000 30 mg/kg (9 mg/ml 水溶液として) 投与後の経時的 AMPC, CVA 血清濃度および皮膚濃度の推移

結果は Table 1, Fig. 1, Fig. 2 に掲げる。平均値 ($n=5$) でみると、30 分, 1, 2, 4 時間の AMPC 血清濃度は 2.19, 2.42, 1.62, 0.54 $\mu\text{g/ml}$ で、それぞれに相当する皮膚濃度は 0.37, 0.82, 0.41, 0.22 $\mu\text{g/g}$ で、ピークは血清、皮膚とも1時間にある。CVA 濃度は、30 分, 1, 2, 4 時間の各時間で血清内 0.28, 0.22, 0.11, 0.06 $\mu\text{g/ml}$, 皮膚内 0.35, 0.12, 0.11, 0.12 であった。予備実験に比べて低値を示した。

2) 臨床成績

10 例に本剤を使用し、著効3例、有効6例、やや有効1例で、有効率 (有効以上) 90% の結果を得た。副作用としては、症例4が腹痛、症例8が胃痛と嘔気、症例1が舌に歯みがきがしみると訴えたが、因果関係は不明であった。いずれも投与終了後すみやかに軽快した。臨床検査は行なうことができなかった。

III. 考 按

BRL25000 をラットに投与した時の AMPC の血清、

Table 1 Serum and skin levels of AMPC and CVA after oral administration of BRL25000 in rats (Dose: 30mg/kg)

| Hour | | 1 / 2 | 1 | 2 | 4 | |
|------|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| AMPC | Serum ($\mu\text{g/ml}$) | 1 | 1.84 | 3.04 | 1.52 | 0.41 |
| | | 2 | 2.68 | 2.40 | 1.34 | 0.87 |
| | | 3 | 2.40 | 1.84 | 2.00 | 0.53 |
| | | 4 | 1.64 | 2.40 | 1.52 | 0.53 |
| | | 5 | 2.40 | 2.40 | 1.74 | 0.36 |
| | | M \pm SD | 2.19 \pm 0.43 | 2.42 \pm 0.42 | 1.62 \pm 0.25 | 0.54 \pm 0.19 |
| | Skin ($\mu\text{g/g}$) | 1 | 0.30 | 0.78 | 0.44 | 0.18 |
| | | 2 | 0.54 | 0.84 | 0.34 | 0.34 |
| | | 3 | 0.26 | 0.84 | 0.44 | 0.20 |
| | | 4 | 0.30 | 0.84 | 0.38 | 0.20 |
| 5 | | 0.44 | 0.78 | 0.44 | 0.20 | |
| | M \pm SD | 0.37 \pm 0.12 | 0.82 \pm 0.03 | 0.41 \pm 0.05 | 0.22 \pm 0.06 | |
| CVA | Serum ($\mu\text{g/ml}$) | 1 | 0.29 | 0.18 | 0.08 | 0.05 |
| | | 2 | 0.29 | 0.26 | 0.11 | 0.06 |
| | | 3 | 0.34 | 0.17 | 0.12 | 0.05 |
| | | 4 | 0.17 | 0.24 | 0.13 | 0.06 |
| | | 5 | 0.32 | 0.26 | 0.12 | 0.06 |
| | | M \pm SD | 0.28 \pm 0.07 | 0.22 \pm 0.04 | 0.11 \pm 0.02 | 0.06 \pm 0.002 |
| | Skin ($\mu\text{g/g}$) | 1 | 0.19 | 0.09 | trace | trace |
| | | 2 | 0.59 | 0.14 | trace | 0.10 |
| | | 3 | 0.29 | 0.11 | 0.09 | 0.13 |
| | | 4 | 0.22 | 0.14 | 0.11 | 0.12 |
| 5 | | 0.45 | 0.11 | 0.12 | 0.11 | |
| | M \pm SD | 0.35 \pm 0.17 | 0.12 \pm 0.02 | 0.11 \pm 0.02 | 0.12 \pm 0.01 | |

Test organism: *Micrococcus luteus* ATCC 9341 (AMPC), *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 (CVA)

Table 2 Clinical use of BRL 25000 in dermatology

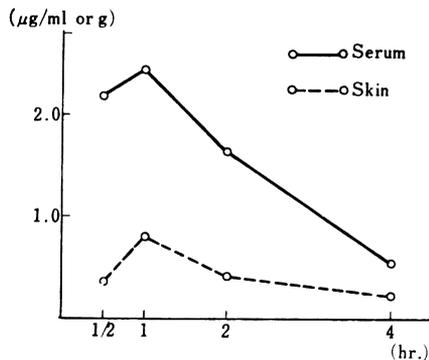
| No. | Age | Sex | Diagnosis | Organism | Disc | | Dosis (mg×day) | Effect | Side effect |
|-----|-----|-----|-----------------------|-----------------------|-------|-------|-------------------|-----------|-------------------|
| | | | | | AMPC | ABPC | | | |
| 1 | 41 | W | Multiple folliculitis | <i>S. aureus</i> | (+) | (+) | 1,500×4 | Good | (+) ¹⁾ |
| 2 | 38 | M | Furuncle | <i>S. aureus</i> | (+++) | | 1,125×3 | Excellent | (-) |
| 3 | 17 | W | Furuncle | <i>S. aureus</i> | (+) | (+) | 1,500×4 | Good | (-) |
| 4 | 61 | M | Furunculosis | GPC | (+++) | (+++) | 1,500×8 | Good | (+) ²⁾ |
| 5 | 60 | M | Multiple folliculitis | | | | 1,125×7 | Fair | (-) |
| 6 | 35 | W | Furuncle | | | | 1,125×3 | Good | (-) |
| 7 | 54 | M | Furunculosis | | | | 1,125×7 | Excellent | (-) |
| 8 | 29 | M | Infectious atheroma | <i>S. epidermidis</i> | | (+++) | 1,125×3 | Good | (+) ³⁾ |
| 9 | 15 | M | Furuncle | | | | 1,125×3 | Excellent | (-) |
| 10 | 25 | M | Secondary infection | | | | 1,125×7 | Good | (-) |

1) Tooth paste gave prickling sensation to the tongue during the administration of the drug

2) Abdominal pain

3) Stomach-ache, Nausea

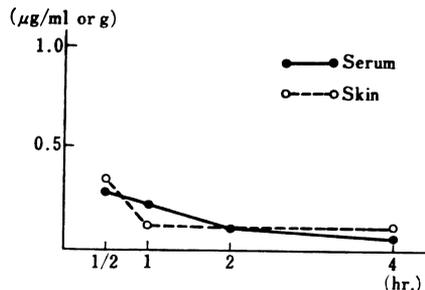
Fig. 1 Serum and skin levels of AMPC after oral administration of BRL25000 in rats (Dose : 30 mg/kg). Test organism : *Micrococcus luteus* ATCC 9341



皮膚濃度は、ともに1時間目にピークがみられ、その時の値は各 2.42 µg/ml, 0.82 µg/g で、皮膚濃度/血清濃度比は 0.34 で皮膚濃度は血清濃度の約 1/3 である。この成績は、われわれが以前行なった AMPC 単独投与 (10 mg/ラット) の成績と同じで、その場合もピークは1時間にあり、皮膚濃度は血清濃度の約 1/3 であった²⁾。

BRL25000 投与時の CVA 濃度を予備実験の成績でみると、21 mg/ml の液を投与した場合の CVA 濃度は、9 mg/ml の液を投与した場合に比較して低く、また dose response がない。これは前者の場合、粘り液のため吸収が遅れるのではないかと想像される。BRL25000

Fig. 2 Serum and skin levels of CVA after oral administration of BRL25000 in rats (Dose : 30 mg/kg). Test organism : *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665



30 mg/kg (9 mg/ml 水溶液) 投与の場合、30 分後の血清 CVA 濃度が 2.50, 2.10 µg/ml, 皮膚内 CVA 濃度が 1.44, 1.16 µg/ml で、ラットにおいて BRL25000 中の CVA は良く吸収され、かつ皮膚内移行が良好であると考えられる。

経時的推移をみた実験で CVA 濃度が低いのは、材料採取直後に測定しなかったためと考えた。ピーチャム薬品(株)の社内資料によれば、ラット血漿中の CVA 濃度は、5 µg/ml の場合、-70°C 保存で5日目 86.7%, 9日目 72.0%, 14日目 64.5% であり、50 µg/ml の場合、5日目 88.0%, 9日目 79.2%, 14日目 71.0% となっていて、-70°C 保存でも比較的早期に力価が低下することが明らかにされている。

臨床成績では、分離された *Staphylococcus aureus*

の AMPC のディスク感受性が (+) の 2 例を含めて、10 例中 9 例に有効以上の成績であった。AMPC は広域スペクトラムを示す半合成ペニシリンであるが β -lactamase により分解される。皮膚感染症の主要な原因菌である *Staphylococcus aureus* に対する AMPC の MIC の分布をみると ABPC と同様で耐性株が多く、第 1 選択剤とはなり得ない³⁾。AMPC を β -lactamase 阻害剤である CVA と合剤とした BRL25000 では、AMPC 単独と比較して耐性菌の MIC が 5 管程感受性側に移動する⁴⁾。このことが臨床成績に反映しているものと考えられる。

副作用としては消化器症状、歯みがきが舌にしみると

いう訴えがあったが、重篤なものはなく投与終了後いずれも軽快している。

文 献

- 1) 荒田次郎：BRL25000 の皮膚科学的検討（第一報）。第 29 回日本化学療法学会総会，抄録集：50，1981
- 2) 荒田次郎，谷奥喜平：皮膚科領域の Amoxicillin。Chemotherapy 21：1808~1811，1973
- 3) 荒田次郎：皮膚一般細菌感染症と抗生物質療法。西日本皮膚科 43：559~565，1981
- 4) 洲脇正雄，池田政身，柏 尚裕，野原 望：皮膚科領域における BRL25000 の基礎と臨床。第 29 回日本化学療法学会総会，抄録集：49，1981

BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

YASUO YAMAMOTO, JIRO ARATA and MASAHARU HAGIYAMA

Department of Dermatology, Kochi Medical School

(Director : Prof. JIRO ARATA)

1) Serum and skin levels of amoxicillin (AMPC) and clavulanic acid (CVA) after oral administration of BRL25000 (30 mg/kg) were determined in rats at 1/2, 1, 2 and 4 hours. Serum levels of AMPC were 2.19, 2.42, 1.62, 0.54 μ g/ml at 1/2, 1, 2 and 4 hours, respectively. The corresponding skin levels were 0.37, 0.82, 0.41, 0.22 μ g/g (wet skin) (n=5). Serum levels of CVA were 0.28, 0.22, 0.11, 0.06 μ g/ml at 1/2, 1, 2 and 4 hours, respectively. The corresponding skin levels were 0.35, 0.12, 0.11, 0.12 μ g/g (wet skin) (n=5). The determination was made after storing the samples at -70°C for 1 to 2 weeks.

2) In another experiment, 30 mg/kg of BRL25000 (a solution of 9 mg/ml) was passed via a catheter into the stomach of 2 rats, and serum and skin concentrations of CVA at 30 minutes were assayed immediately after killing. Serum levels of CVA were 2.50, 2.10 μ g/ml. The corresponding skin levels were 1.44, 1.16 μ g/ml.

3) BRL25000 was used clinically in 10 cases of skin infection with the following results: excellent in 3 cases, good in 6 cases, fair in 1 case. 2 cases complained of abdominal discomfort. In 1 case tooth paste gave a prickling sensation to the tongue during the administration of the drug.