口腔感染症に対する BRL25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的・臨床的検討

伝 春光・難波 良司・田口 雅史・山本 剛義
南 良尚・植田 和雅・津島 哲也・森鼻 健史
永田 研一・中尾 薫・島田 桂吉
神戸大学口腔外科学教室
(主任：島田桂吉教授)

新しく開発された BRL25000 は，Clavulanic acid (CVA) と Amoxicillin (AMPC) の 1：2 の配合剤で，今回口腔領域への適応を基礎的，臨床的に検討した。

当教室保存口腔感染症分離菌のうち，グラム陽性菌の *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis* および *Streptococcus* spp. とグラム陰性菌の *Klebsiella* spp., *E. coli* および *Proteus* spp. に対して，本剤は AMPC，Cephalexin (CEX) に比べて明らかに優れた抗菌力を有することが証明された。

AMPC の歯肉内濃度は本剤 375 mg 投与 60 分値で 0.06～1.21 μg/g，90 分値で 0.29～1.59 μg/g，750 mg 投与 60 分値で 0.23～0.39 μg/g，90 分値で 0.37～1.78 μg/g であり，一方，CVA の歯肉内濃度は本剤 375 mg 投与 60 分値で 0.03～0.15 μg/g，90 分値で 0.87～1.18 μg/g，750 mg 投与 60 分値で 0.19～0.61 μg/g，90 分値で 1.28 μg/g であった。

膿瘍 10 例，歯性上顎洞炎，骨膜炎，智歯周囲炎各 3 例と咽頭炎 1 例の計 20 例に本剤を投与した結果は，著効 2 例，有効 14 例，無効 2 例，投与中止 2 例で有効率 88.9% であった。

副作用としては，2 例に悪心，嘔吐が認められたが軽度で，薬剤中止により速やかに消失した。また，明らかな副作用ではないが，数例に血液検査値での上昇が認められた。これらは基礎疾患に慢性肝炎を有するものを除き，いずれも正常範囲内での変動であった。

以上より，本剤は中等度以下の口腔感染症例や抜歯後の予防投与に対して，優れた効果を示す抗生物質として推奨することが出来る。

今回新しく開発された BRL25000 は，Clavulanic acid (以下 CVA) と Amoxicillin (以下 AMPC) を 1：2 で配合した経口用抗生物質である。CVA は細菌の産生する β-lactamase と不可逆的に結合し，その活性を阻害する[1,2]。AMPC との併用により，AMPC 耐性菌に対して，相乗的に作用して本来の抗菌作用を示すだけでなく，*K. pneumoniae* と *B. fragilis* などにまで抗菌スペクトラムが拡大されたといわれている[3~6]。今回われわれは，本剤の臨床分離株に対する抗菌力の測定，血清中濃度および口腔組織 (歯肉) への移行濃度の測定，さらに臨床的検討を加えたので報告する。

I. 基礎的検討

1. 方法

(1) 抗菌力

最近 4 年間の当科臨床分離菌における保存菌株 157 株において，最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定した。測定方法は日本化学療法学会標準法[7]に準拠し，18～20 時間培養原液 10^8 CFU/ml，その 100 倍希釈液を 10^6 CFU/ml として用い，対照薬剤として AMPC，Cephalexin (以下 CEX) および CVA を用いた。

(2) 血清内濃度および口腔組織内濃度

a) 投与対象および投与法：投与対象として当科外来を受診した 12 名の智歯周囲炎患者に対して，食後 30 分から 60 分以内に BRL25000 を 375 mg または 750 mg 投与し，その後 60 分または 90 分に智歯周囲の歯肉を採取，同時採血を施行し，組織内濃度および血清内濃度を測定した。

b) 濃度測定法：本剤は，AMPC と CVA 2 剤の合剤であるため各々を分離定量する必要がある。Table 1 に示すように，AMPC は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とし，0.1 M，pH 6.5 クエン酸緩衝液およびコンセーラで作製した AMPC 標準曲線を用い，血清内濃度は，Thin layer cup method で，組織内濃度は Paper disc method で測定した。CVA は，溶かした寒天培地

Table 1 Determination

	AMPC	CVA
1. Method	Paper disc method (gingiva) Thin layer cup method (serum)	Paper disc method (gingiva) Thin layer cup method (serum)
2. Test organism	*Micrococcus luteus* ATCC 9341	*Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665
3. Buffer	0.1 M citrate buffer (pH 6.5) Concera	0.1M citrate buffer (pH 6.5) Concera
4. Culture	Antibiotic medium No. 2 (Oxoid)	Tryptone Soya Broth (Oxoid)

150 ml に，検定菌 *K. pneumoniae* ATCC 29665 の前培養菌液を 4～4.5 ml の割合で加え，さらにベンジルペニシリンを最終濃度 60 μg/ml になるように加えて分注固化させ，AMPC と同様に血清内濃度と組織内濃度を測定した。

2. 成績

（1） 抗菌力

抗菌力について，Fig. 1～11 に示したが，それぞれの菌株について以下に総括する。

S. aureus 8株に対する MIC (Fig. 1)：10^6 では BRL 25000 は，ほとんどが 3.13 μg/ml 以下に分布するが，AMPC，および CEX は 12.5 μg/ml 以上にピークが主として認められ，2株が 100 μg/ml 以上の耐性を示した。10^8 では，1株の AMPC 耐性を除くと BRL25000 は AMPC と同等の抗菌力を呈し，CEX より数段階以上優れた差が認められた。

S. epidermidis 13 株に対する MIC (Fig. 2)：10^8 では BRL25000 のピークは 6.25 μg/ml で2剤に比べ2段階優れた抗菌力を示した。10^6 では BRL25000 は，AMPC とほぼ同等の抗菌力を示すが，AMPC 耐性株にも抗菌力を呈し，CEX より数段階以上の優れた抗菌力が認められた。

S. faecalis 10 株に対する MIC (Fig. 3)：10^8, 10^6 において BRL25000 と AMPC は同等の抗菌力を示し，そのピークはそれぞれ 3.13 μg/ml，1.56 μg/ml で，CEX は耐性の傾向が強く現われた。

Streptococcus spp. 4株に対する MIC (Fig. 4)：10^8 では BRL25000 と AMPC は同等な抗菌力を示し，CEX では高度耐性株が認められた。10^6 ではその傾向が著明に認められた。

K. pneumoniae 30 株に対する MIC (Fig. 5)：10^8 で BRL25000 は 3.13 μg/ml より分布するが，AMPC と CEX はほとんど高度耐性であった。10^6 で BRL25000 のピークは 3.13 μg/ml を示し，次いで CEX，AMPC の順でやはり高度耐性株は他2剤に多く認められた。

K. oxytoca 5株に対する MIC (Fig. 6)：10^8 で BRL 25000 は 6.25 μg/ml にピークを示すが，他2剤はほとんど耐性を示した。10^6 では AMPC より4段階優れた抗菌力を示し，1株の CEX 耐性株を除くと CEX とほぼ同等の抗菌力であった。

E. coli 25 株に対する MIC (Fig. 7)：10^8 で BRL 25000 のピークは 50 μg/ml で，次いで AMPC，CEX の順でこの2剤には 100 μg/ml 以上の高度耐性がかなり認められた。10^6 では BRL25000 と CEX はほぼ同等の抗菌力で，AMPC に高度耐性が多数認められた。

P. mirabilis 14 株に対する MIC (Fig. 8)：10^8 で AMPC が最も優れ，BRL25000，CEX の順で全体として耐性傾向を示したが，10^6 で BRL25000 のピークは 1.56 μg/ml とかなり優れた抗菌力を示し AMPC も 0.78 から 50 μg/ml と広い分布を呈した。

P. vulgaris 4株に対する MIC (Fig. 9)：10^8, 10^6 では BRL25000 が最も優れ，約3段階の差が現われたが，他2剤はともに高度耐性のままであった。

P. aeruginosa 36 株と *S. marcescens* 8株に対する MIC (Fig. 10, Fig. 11)：3剤ともほとんど耐性傾向を示した。

なお，CVA の MIC は *S. epidermidis* に対して 12.5 μg/ml，*S. aureus* に対しては 25 μg/ml をピークとし，他の菌種ではほとんど抗菌力は認められず，50～≧100 μg/ml であった。

（2） 血清内濃度および口腔組織内濃度

a） 血清内濃度：Table 2 に示すように，375 mg または 750 mg 服用後の 60 分または 90 分の計 12 名の血清内濃度測定の結果，AMPC は，375 mg 投与 60 分値で 0.09～2.36 μg/ml，90 分値で 0.38～4.80 μg/ml，750 mg 投与 60 分値で 0.69～3.02 μg/ml，90 分値で 3.04～3.95 μg/ml であった。一方，CVA の血清内濃度は，375 mg 投与 60 分値で 0.13～1.02 μg/ml，90 分

Fig. 1 Cumulative percentages of clinical isolates of *S. aureus* inhibited by various concentrations of BRL25000, AMPC, CEX and CVA

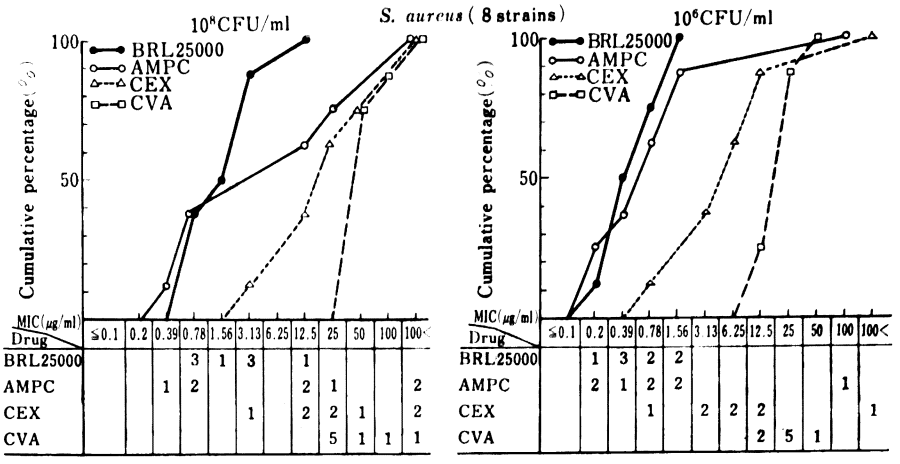


Fig. 2 Cumulative percentages of clinical isolates of *S. epidermidis* inhibited by various concentrations of BRL25000, AMPC, CEX and CVA

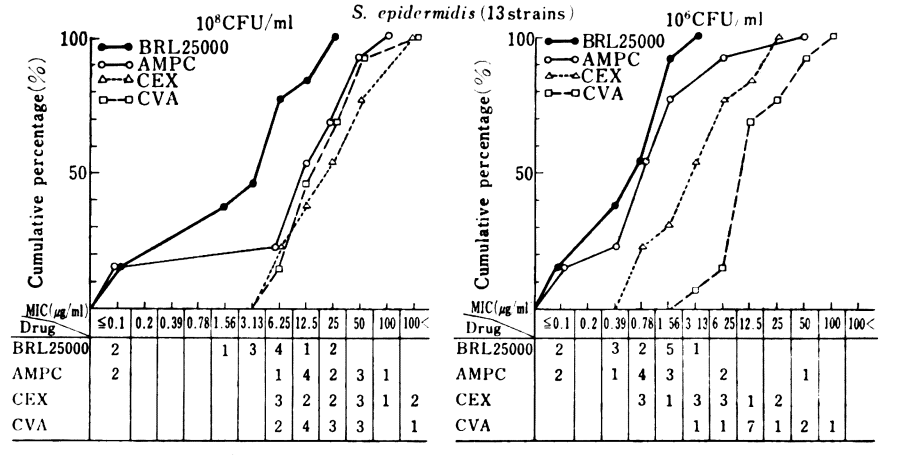


Fig. 3 Cumulative percentages of clinical isolates of *S. faecalis* inhibited by various concentrations of BRL25000, AMPC, CEX and CVA

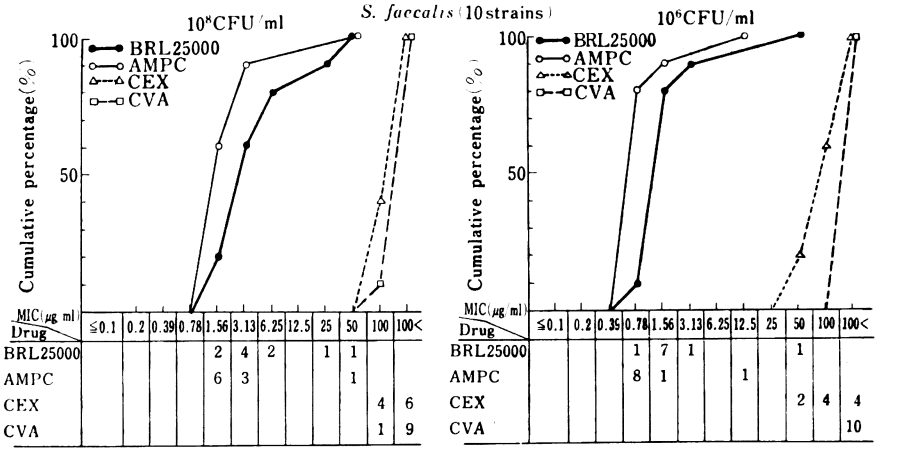


Fig. 4 Cumulative percentages of clinical isolates of *Streptococcus* spp. inhibited by various concentrations of BRL25000, AMPC, CEX and CVA

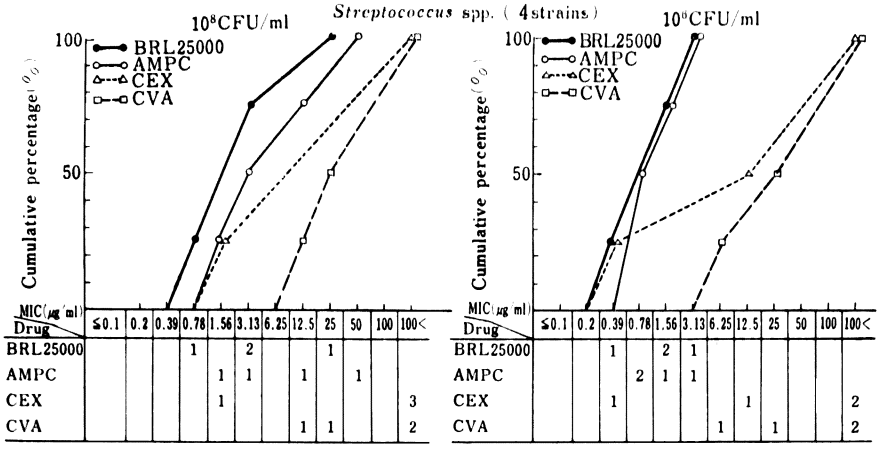


Fig. 5 Cumulative percentages of clinical isolates of *K. pneumoniae* inhibited by various coucentrations of BRL25000, AMPC, CEX and CVA

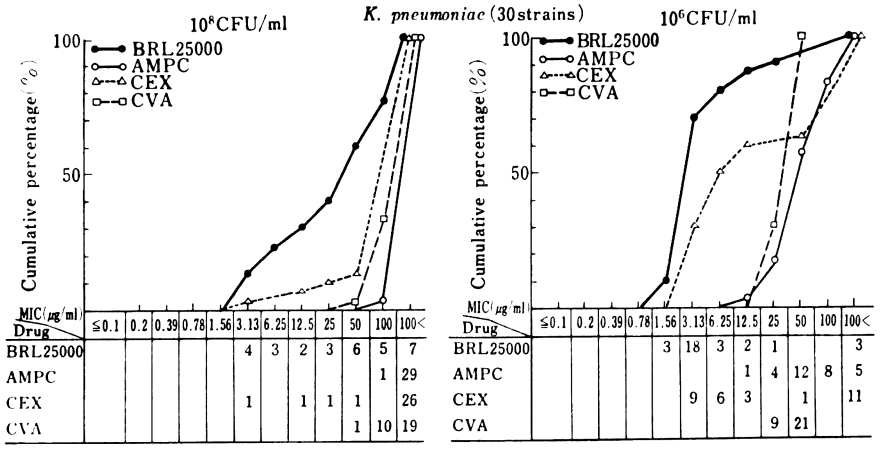


Fig. 6 Cumulative percentages of clinical isolates of *K. oxytoca* inhibited by various concentrations of BRL25000, AMPC, CEX and CVA

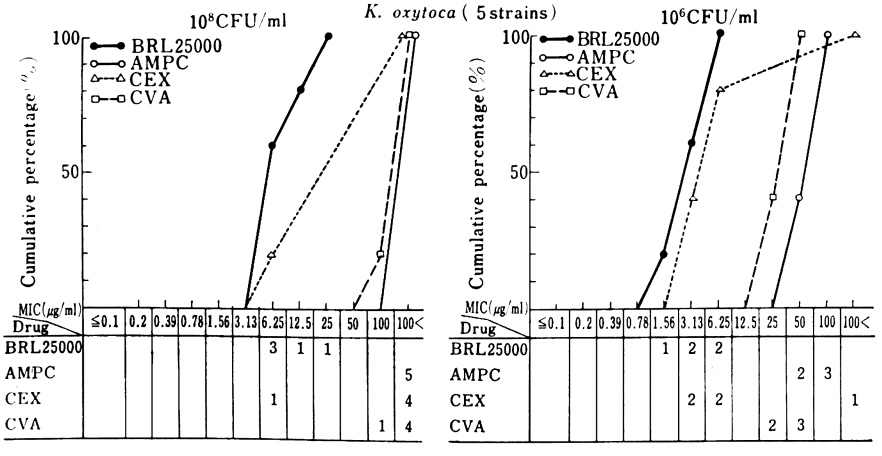


Fig. 7 Cumulative percentages of clinical isolates of *E. coli* inhibited by various concentrations of BRL25000, AMPC, CEX and CVA

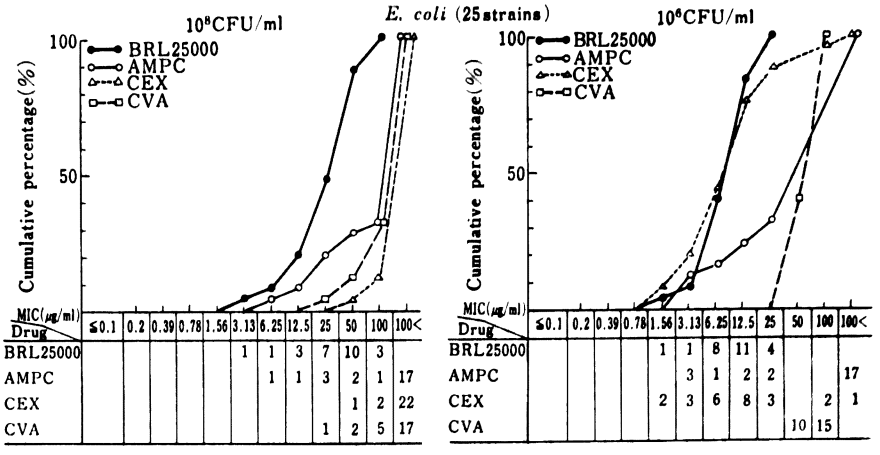


Fig. 8 Cumulative percentages of clinical isolates of *Proteus mirabilis* inhibited by various concentrations of BRL25000, AMPC, CEX and CVA

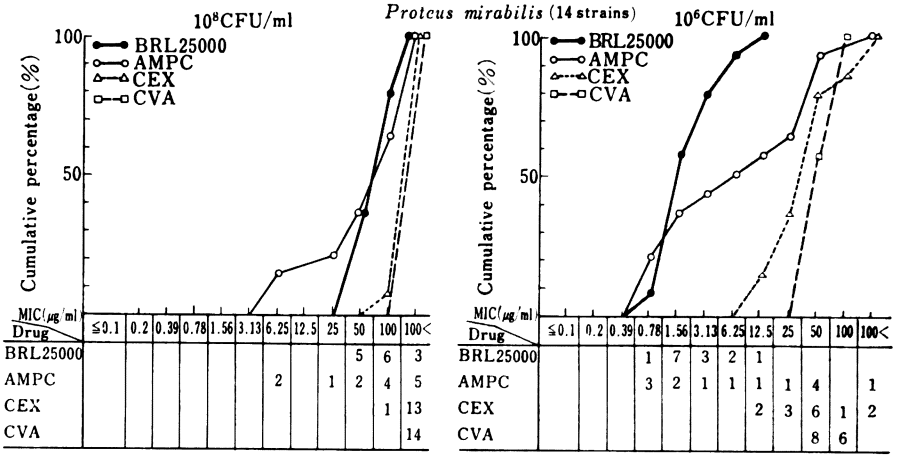


Fig. 9 Cumulative percentages of clinical isolates of *Proteus vulgaris* inhibited by various concentrations of BRL25000, AMPC, CEX and CVA

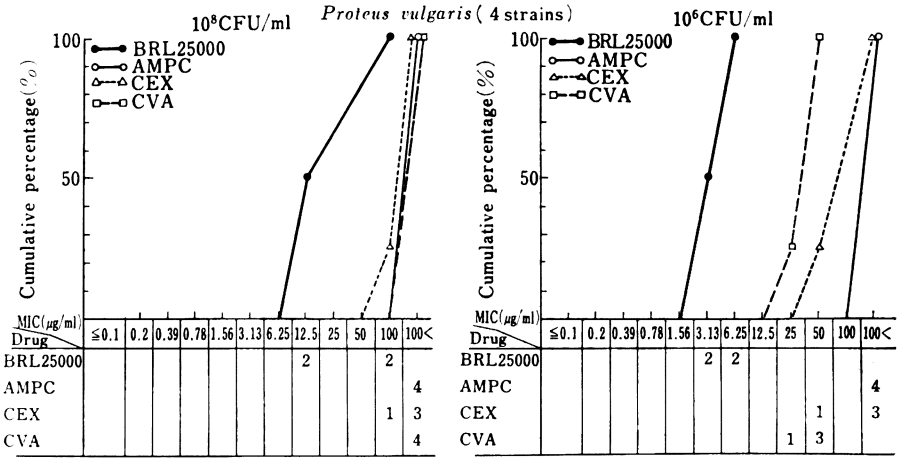


Fig. 10 Cumulative percentages of clinical isolates of *P. aeruginosa* inhibited by various concentrations of BRL25000, AMPC, CEX and CVA

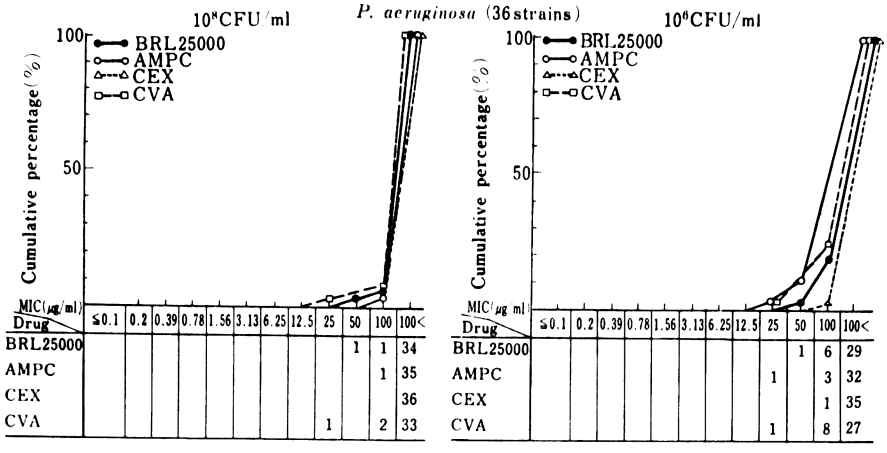
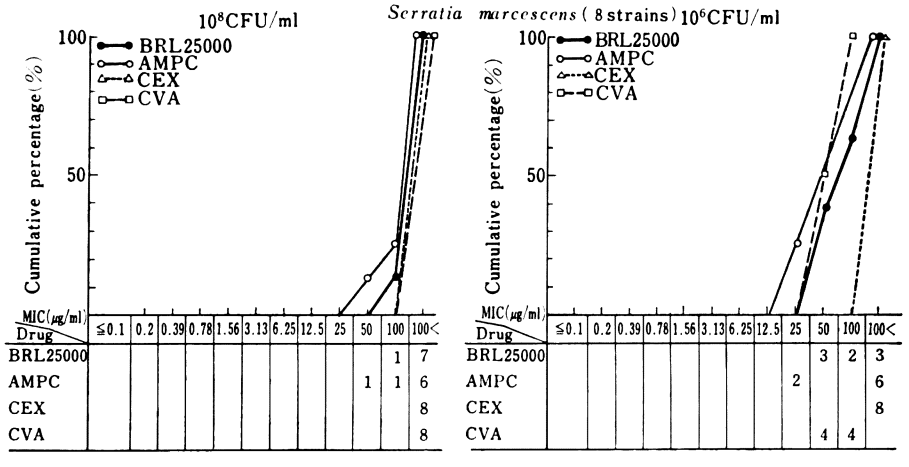


Fig. 11 Cumulative percentages of clinical isolates of *Serratia marcescens* inhibited by various concentrations of BRL25000, AMPC, CEX and CVA



値で 0.14～5.70 μg/ml，750 mg 投与 60 分値で 0.12～2.29 μg/ml，90 分値で 0.41～5.20 μg/ml であった。

b) 口腔組織内濃度：AMPC の歯肉内濃度測定結果は Table 2 のように，375 mg 投与 60 分値で 0.06～1.21 μg/g，90 分値で 0.29～1.59 μg/g，750 mg 投与 60 分値で 0.23～0.39 μg/g，90 分値で 0.37～1.78 μg/g であった。一方，CVA 測定限界以下は 5 例で，残り 7 例の測定値は，375 mg 投与 60 分値で 0.03～0.15 μg/g，90 分値で 0.87～1.18 μg/g，750 mg 投与 60 分値で 0.19～0.61 μg/g，90 分値で 1.28 μg/g であった。

II. 臨床的検討

1. 投与対象

昭和 56 年 4 月から 6 月までの 3 か月間に当科を受診した外来患者のうち，ほぼ中等度の感染症例 20 名を対象として投与した。症例の内訳は，Table 3 に示すとおりで，男性 12 名，女性 8 名で，年齢は 18 歳から 69 歳であった。

2. 投与方法

投与量は，本剤 1 回 375 mg，1 日 3 回服用とし，投与期間は 3～5 日を基準とした。また，条件を一定にするため消炎鎮痛剤は可及的に除外するようにした。

3. 効果判定基準

本剤の効果判定基準は，口腔領域における抗生物質効果判定基準委員会において提案された臨床成績表[8]に準じて行ない，患者の自覚的，他覚的症状を客観的にかつ

Table 2 Serum and gingiva levels of AMPC and CVA following BRL25000 administration

Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Dose	Time	AMPC (μg/ml)			CVA (μg/ml)		
						Serum	Gingiva	Gingiva/Serum (%)	Serum	Gingiva	Gingiva/Serum (%)
S. N.	M	38	63	375mg	60	1.53	0.64	42	0.27	0.03	11
M. M.	M	66	63	375mg	60	2.36	1.21	51	1.02	0.15	15
M. T.	F	36	50	375mg	60	0.09	0.06	67	0.13	–	–
A. Y.	F	22	45	750mg	60	1.75	0.35	20	2.29	0.19	8
N. T.	F	25	50	750mg	60	3.02	0.23	8	2.01	0.61	30
H. F.	F	34	43	750mg	60	0.69	0.39	57	0.12	–	–
T. F.	F	38	42	375mg	90	4.80	1.59	33	5.70	1.18	21
K. H.	F	27	54	375mg	90	0.38	0.29	76	0.14	–	
N. T.	F	20	45	375mg	90	2.75	1.56	57	2.95	0.87	29
M. K.	F	21	58	750mg	90	3.95	1.78	45	5.20	1.28	25
M. N.	F	32	80	750mg	90	3.45	0.91	26	0.96	–	–
N. F.	F	27	43	750mg	90	3.04	0.37	12	0.41	–	–

詳細に点数をもって評価し (Table 4), そのうえで, 薬剤効果に対する主治医の意見, 細菌の消長により総合的に評価した。点数による効果判定は症状判定として, 感染症例において投与開始時の合計点数で投与後の合計点数を除して得られた改善率を用い, その基準は著効 (≦0.3), 有効 (<0.7), 無効 (≧0.7) とした。

4. 使用成績

使用成績は Table 3 に示すとおりで, 症状判定, 総合判定とも 18 例中 2 例が著効, 14 例が有効で有効率 88.9% であった。細菌検査を行なった症例は 7 例で, 5 例には細菌が認められず, 細菌の認められた 1 例は *Streptococcus* spp. であったが, 投与後, 細菌消失が確認され, 著効と判定された。残り 1 例は *S. aureus*, *Streptococcus* spp. が少量認められた。投与後の細菌検査は施行されなかったが, 臨床的には有効例であった。

5. 副作用

症例 7 と 19 の 2 例で, 服用後に悪心, 嘔吐出現のため服用を中止した。その後, 同症状は消失した。また, 全例に投与前および投与後に肝腎機能, 末梢血液像に関する検査を行なった結果 (Table 5), 肝機能において, 基礎疾患に慢性肝炎を有する症例 11 で, GPT 22→74 と高度上昇を認めたが, GOT 21→33, Al-P 122→116, Bil 0.4→0.3 の値から, 慢性肝炎の変動時をとらえたものと考えられ, 本剤との因果関係については判じ難い。また, 数例に GOT, GPT が投与後, 約 2 倍近く上昇したものが認められたが, いずれも正常範囲内であった。一方, 腎機能においても症例 13 で BUN 11→21 と約 2 倍近くの上昇を認めたが, クレアチニンは 0.9→1.0 と正常範囲内にあり, 本剤の副作用とは考え難い。

III. 考 察

優れた化学療法剤のめざましい発見と開発により, 細菌感染症の治療は大きく進歩をとげた。しかし, 化学療法剤の普及に伴い細菌はおどろくべき早さで多剤耐性化し, その薬剤耐性機構は主として β-lactamase による薬剤不活化といわれている[9~12]。その対策として, β-lactamase に安定な新誘導体を開発する方法と既存の薬剤に β-lactamase inhibitor を併用する方法の 2 通りが試みられている[13,14]。BRL25000 はその後者で, *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 の産生する CVA と既存の AMPC が 1 : 2 に配合された経口用抗生物質であり, AMPC 本来の抗菌作用を示すだけでなく, *K. pneumoniae* と *B. fragilis* まで抗菌スペクトラムが拡大されたといわれている[3~6]。本剤の特徴を検討するにあたり, 細菌学的評価を行なった。口腔感染症の中で最も一般的な検出菌といわれている[15~18] グラム陽性菌の *Staphylococcus* spp. に対する本剤の MIC は, 10^8 CFU/ml でほとんどが 12.5 μg/ml 以下で, 10^6 CFU/ml で 1.56 μg/ml 以下であり, AMPC 耐性株に対する有効性と CEX より優れた抗菌力が認められたことにより, *in vitro* での MIC 比較では口腔感染症に対して充分な効果が得られることが予想される。

Table 3 Clinical results of BRL25000

No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Daily dose (mg)	Term (days)	Total dose (g)	Organism	Clinical effect			Total effect	Side effect
										Before	After	Score		
1	K.M.	M	33	50	Odontogenic maxillary sinus	375 × 3	5	5.625		16	5	0.31	Good	–
2	M.F.	F	55	60	Odontogenic maxillary sinus	375 × 3	5	5.625		10	5	0.50	Good	–
3	A.O.	F	49	58	Alveolar abscess	375 × 3	3	3.375		12	5	0.42	Good	–
4	T.M.	M	41	60	Alveolar abscess	375 × 3	3	3.375		12	8	0.67	Good	–
5	N.K.	F	56	57	Periostitis	375 × 3	6	6.75		10	5	0.50	Good	–
6	E.T	M	55	55	Odontogenic maxillary sinus	375 × 3	8	9.00		11	8	0.73	Poor	–
7	K.O.	M	27	60	Pharyngitis	375 × 3	1	0.75		–	–	–	Not evaluated	Nausea, Vomiting
8	K.N.	M	20	63	Periostitis	375 × 3	3	3.375		10	5	0.50	Good	–
9	Y.K.	M	45	62	Periostitis	375 × 3	3	3.375		9	5	0.56	Good	–
10	E.K.	M	52	57	Alveolar abscess	375 × 3	3	3.375		12	5	0.42	Good	–
11	S.O.	M	56	56	Buccal abscess	375 × 3	5	5.625		12	3	0.25	Excellent	–
12	F.A.	M	69	48	Alveolar abscess	375 × 3	3	3.375		9	5	0.56	Good	–
13	T.S.	M	38	60	Alveolar abscess	375 × 3	3	3.375		14	5	0.36	Good	–
14	F.T.	F	25	42	Pericoronitis	375 × 3	3	3.375		9	5	0.56	Good	–
15	K.M.	M	23	57	Pericoronitis	375 × 3	3	3.375		11	5	0.45	Good	–
16	H.T.	M	49	53	Buccal abscess	375 × 3	5	5.625	*Streptococcus* spp.	15	4	0.27	Excellent	–
17	K.I.	F	37	50	Pericoronitis	375 × 3	5	5.625		17	13	0.76	Poor	–
18	F.F.	F	18	65	Buccal abscess	375 × 3	4	4.50		14	7	0.50	Good	–
19	R.Y.	F	44	46	Buccal abscess	375 × 3	2	1.50		–	–	–	Not evaluated	Nausea, Vomiting
20	T.S.	F	64	51	Submental abscess	375 × 3	5	5.625	*S. aureus* *Streptococcus* spp.	11	7	0.64	Good	–

Table 4 Evaluation of effect and Criteria of evaluation

Evaluation of effect

Calendar date						
Treatment date			Start	1 st day	2 nd day	3 rd day
Dose						
Other drugs used in combination						
General condition	Body temperature		0123	0123	0123	0123
	Fatigue		12	12	12	12
	Anorexia		12	12	12	12
Local findings	Redness (heat feeling)	intraoral	024	024	024	024
		extraoral	012	012	012	012
	Swelling	intraoral	024	024	024	024
		extraoral	012	012	012	012
	Induration		012	012	012	012
	Pain	spontaneous pain	012	012	012	012
		swallowing pain	01	01	01	01
		oppressive pain	01	01	01	01
	Trismus		0123	0123	0123	0123
	Findings of lymph nodes		012	012	012	012
Local treatment						
Date of sensitivity test						
Side effect						
Total point						

Criteria of evaluation

1. Body temperature: 0 under 37℃
   1 from 37℃ to 37.5℃
   2 from 37.5℃ to 38℃
   3 over 38℃

2. Fatigue : 1 (−)
   2 (+)

3. Anorexia : 1 (−)
   2 (+)

4. Redness : (heat feeling)
   a. intraoral: 0 (−)
   2 Gingival redness in one or two teeth area.
   4 Gingival redness in more than three teeth area or redness in the neighboring tissues (buccal mucosa. floor of the mouth. *etc.*)
   b. extraoral: 0 (−)
   1 Redness or heat feeling of the extraoral area.
   2 Redness and heat feeling of the extraoral area.

5. Swelling :
   a. intraoral: 0 (−)
   2 Gingival swelling of one or two teeth area.
   4 Gingival swelling of more than three teeth area or swelling of the neighboring tissues (buccal mucosa. floor of the mouth. *etc.*)
   b. extraoral: 0 (−)
   1 Swelling of the extraoral area
   2 Much swelling of the face

6. Induration : 0 (−)
   1 Induration palpable from the extraoral
   2 Induration accompanied with the strained skin

7. Pain :
   a. spontaneous pain:
   0 (−)
   1 Spontaneous pain
   2 Severe pain
   b. swallowing pain:
   0 (−)
   1 (+)
   c. oppressive pain:
   0 (−)
   1 (+)

8. Trismus : 0 Limitation of movement. more than 30mm
   1 Limitation. from 20 to 30mm
   2 Limitation. from 10 to 20mm
   3 Limitation. less than 10mm

9. Findings of lymph nodes:
   0 No swelling or swelling without pain
   1 Swelling with mobility and oppressive pain
   2 fixed swelling with oppressive pain

Table 5 Laboratory findings before and after the treatment of BRL250000

No.	Sex	RBC		Hb		Ht		WBC		GOT		GPT		T-Bil		Al-P		BUN		S-Creatinine	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	M	509	482	12.9	13.4	41.5	40.5	94	46	22	21	4	16	0.5	0.3	83	72	12	14	0.8	0.9
2	F	483	465	14.8	16.1	46.0	45.0	46	43	37	34	71	62	0.4	0.5	193	184	13	12	0.7	0.7
3	F	420	356	13.5	11.9	40.5	35.5	82	60	14	26	10	16	0.5	0.5	61	47	14	17	0.6	0.5
4	M	453	430	15.7	14.6	44.0	41.0	100	71	11	14	10	11	0.4	0.3	44	48	12	15	0.9	1.0
5	M	451	447	14.3	13.2	40.5	39.5	58	46	16	20	17	30	0.2	0.3	65	58	13	10	0.7	0.7
6	M	479	426	15.0	13.8	45.0	40.5	64	56	20	15	20	11	0.6	0.5	76	83	8	10	0.9	1.0
8	M	468	459	15.2	14.5	45.0	44.5	58	64	12	17	11	21	0.2	0.2	91	104	11	13	0.8	0.8
9	M	557	512	16.2	15.4	49.5	46.5	79	62	15	15	15	19	1.4	0.8	101	82	12	17	1.0	0.9
10	M	464	458	13.8	13.6	43.5	43.5	100	112	81	80	100	111	0.3	0.4	89	91	17	15	1.2	1.2
11	M	479	489	15.7	15.8	48.5	49.5	123	125	21	33	22	74	0.4	0.3	122	116	9	12	1.2	1.1
12	M	466	473	14.2	13.9	41.5	43.0	31	36	22	26	24	23	0.5	0.7	74	80	16	16	1.4	1.4
13	M	451	453	14.0	13.7	42.5	42.0	129	82	14	15	15	16	0.3	0.2	209	175	11	21	0.9	1.0
14	F	445	456	13.6	13.9	41.5	42.0	79	43	16	32	23	44	0.3	0.4	60	55	12	15	0.7	0.7
15	M	504	510	16.1	16.1	47.5	47.5	47	63	13	15	13	9	0.8	0.9	83	75	11	10	0.8	1.0
16	M	496	496	15.3	15.4	46.0	45.5	57	64	12	17	20	23	0.3	0.2	82	79	15	16	1.0	1.0
17	F	421	407	13.3	13.1	38.0	37.5	80	50	14	12	7	8	0.3	0.2	69	51	12	12	0.8	0.8
18	F	425	397	13.4	12.7	38.0	36.5	71	54	18	23	11	26	0.5	0.4	68	61	11	15	0.8	0.9
19	F	424	410	13.9	13.3	39.5	39.0	47	34	13	15	11	10	0.6	0.7	48	46	12	15	0.8	0.8
20	F	344	352	11.6	11.7	34.0	34.5	34	30	12	12	10	7	1.1	1.0	50	44	10	10	0.9	0.9
Normal value		M : 410−530 F : 380−480 (×10⁴)		M : 13.6−17.0 F : 11.8−15.4 (g/dl)		M : 42−52 F : 35−44.5 (%)		40−85 (×10²)		8−41 (U)		5−45 (U)		0.2−1.0 (mg/dl)		36−100 (IU)		8−18 (mg/dl)		0.7−1.5 (mg/dl)	

一方，グラム陰性菌である *Klebsiella* spp. *E. coli*, *Proteus* spp. に対する MIC のピークは，10^6 CFU/ml で 3.13～6.25 μg/ml であり，AMPC や CEX より優れた抗菌力が認められた。また，*P. aeruginosa*, *Serratia* spp. においては，3剤とも耐性傾向を示した。このことから，本剤が口腔感染症より分離されたグラム陽性菌だけでなく一部の AMPC 耐性のグラム陰性菌にも有効的であることがわかり大変興味深い。また，口腔感染症治療における抗生物質の体内動態に関する必須条件は，その病巣内濃度が MIC 以上にあがらなければならないことであり，前述の強い抗菌力も口腔組織に充分移行しているという前提があればこそ生きてくるものである。対血清比で薬剤の組織移行性の極めて低い顎骨骨髄炎でよい治療成績が得られないのはこのことを反映していると考えられる。口腔感染症は歯肉を中心としたものが圧倒的に多く，その移行性を検討することは大変意味深いことと思われる。

われわれの行なった智歯周囲歯肉への本剤の移行性では，組織採取量が少なく，そのために3～5倍希釈をせざるを得なかった。また，CVA は吸湿性に富み，不安定であることも CVA 測定限界以下が5例認められた原因かと思われる。CVA の歯肉移行が認められた7症例群と移行の認められなかった群とで AMPC の歯肉移行性を比較してみると，60 分値では差は認められなかったが，90 分値では CVA 移行群で AMPC が歯肉により高濃度移行することが判明した。これらの組織内濃度と前述の MIC 値からみると，正常組織での薬剤濃度が MIC を充分に超えていないものも多くみられるが，実際の炎症巣では正常組織に比べてはるかに大量の薬剤が移行し，組織内にプーリングされることが確認されているので[19~22]，病巣内濃度は充分に MIC を満足しているものと考えてよい。今回行なった本剤の臨床治験では，判定不能2例を除く 18 例中著効2例 (11.1%)，有効 14 例 (77.8%)，有効率 88.9% という高い有効性が得られた事実からも抗菌力とともに高い口腔組織移行性が窮われる。副作用の点で，本剤は 20 例中2例に悪心，嘔吐がみられたが，軽度であり他に重篤な副作用は認められなかった。

以上から，本剤は口腔外科領域の中等度以下の局在性感染症および小手術後の感染予防に推奨される抗生物質と考えられる。

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) Hunter, P. A.; K. Coleman, J. Fisher, D. Taylor & E. Taylor: Clavulanic acid, a novel β-lactam with broad spectrum β-lactamase inhibitiory properties. Sinergistic activity with ampicillin and amoxycillin. Drug under Experimental Clinical Research 5(2-3): 1-6, 1979
3) 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
4) 真下啓明，他：新薬シンポジウム，BRL25000. Chemotherapy 30(2): 239-246, 1982
5) Neu, H. C. & K. P. Fu: Clavulanic acid, a novel inhibitor of β-lactamase. Antimicr. Agents & Chemoth. 14(5): 650～655, 1978
6) 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
7) 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 (1968 年制定，1974 年改訂) Chemotherapy 29: 76～79, 1981
8) 日本口腔外科学会抗生物質効果判定基準検討委員会報告書。1973
9) 田中信男：薬剤耐性の機序とその対策。最新医学 34(7): 1458～1465, 1979
10) 横田　健：薬剤耐性機構の概要と細菌の対応。最新医学 35(9): 1757～1764, 1980
11) 三橋　進，井上松久：細菌の抗菌薬耐性機構。日本臨床 39(1): 18～25, 1981
12) 三橋　進：一薬剤耐性菌の理論と実際一薬剤感受性測定法 講談社サイエンティフィック，1980
13) 横田　健：ベーターラクタマーゼ・インヒビター。医学のあゆみ 111(13): 931～937, 1979
14) 横田　健：β-lactamase 阻害剤と β-lactamase 抵抗性薬剤の将来。日本臨床 39(1): 10～17, 1981
15) 中里滋樹，他：過去3年間における歯科感染症の臨床的観察。日本口腔科学会雑誌 25(2): 268～278, 1976
16) 道　健一：感染症と歯科治療。歯科隣接医学叢書 III (池本秀雄，道健一編) 83～158 頁，デンタルダイヤモンド社，1978
17) 佐々木次郎：口腔領域化膿性炎の起炎菌。歯科ジャーナル 11(5): 563～568, 1980
18) 佐々木次郎：研修医のための細菌感染症治療の実際。口腔外科領域の感染症，三共株式会社，1980
19) 高橋和夫：抗生物質の口腔内化膿巣への移行に関する研究。口腔内化膿巣への Cephaloridine の移行およびその測定法の改善について。歯学 61(6): 976～988, 1974
20) 島田桂吉，他：新合成ペニシリン (T-1220) の血

中濃度と口腔諸組織内濃度分布に関する基礎および臨床的研究。Chemotherapy 25(5)：1578～1586, 1977
21) 中尾 薫，他：Cefazolin の口腔組織，特に下顎骨骨髄移行に関する基礎および臨床的研究。日本口腔科学会雑誌 28(3)：387～393, 1979
22) 植田和雅，他：口腔感染症に対する Cefatrizine の基礎および臨床的検討。Jpn. J. Antibiot. 34 (7)：1092～1097, 1981

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BRL25000 (CLAVULANIC ACID-AMOXICILLIN) IN THE FIELD OF ORAL SURGERY

HARUMITSU TSUTOU, RYOJI NANBA, MASAFUMI TAGUCHI
TAKEYOSHI YAMAMOTO, YOSHIHISA MINAMI, KAZUMASA UEDA
TETSUYA TSUSHIMA, TAKEFUMI MORIHANA, KENICHI NAGATA
KAORU NAKAO and KEIKICHI SHIMADA
Department of Oral Surgery, Kobe University, School of Medicine
(Director : Prof. KEIKICHI SHIMADA)

BRL25000 is a formulation comprising two parts of amoxicillin (AMPC) and one part of clavulanic acid (CVA).

Fundamental and clinical studies with BRL25000 in the oral surgical field have been investigated, and the following results were obtained.

1) BRL25000 has excellent antibacterial activity against gram-positive cocci such as *S. aureus*, *S. epidermidis* and *S. faecalis*, and gram-negative bacilli such as *Klebsiella* spp., *E. coli* and *Proteus* spp..

2) The distribution to gingiva was investigated in 12 patients and the following results were odtained :

The gingiva concentration of AMPC after administration of 375 mg was 0.06～1.21 μg/g at 60 minutes, 0.29～1.59 μg/g at 90 minutes and, after administration of 750 mg, was 0.23～0.39 μg/g at 60 min., and 0.37～1.78 μg/g at 90 min..

The gingiva concentration of CVA after administration of 375 mg was 0.03～0.15 μg/g at 60 min., 0.87～1.18 μg/g at 90 min. and, after administration of 750 mg, was 0.19～0.61 μg/g and 1.28 μg/g at 90 min.

3) BRL25000 was orally adminstered to 20 patients with mild infections in the oral surgical field. The therapeutic effects were excellent in 2 cases (11.1%) and good in 14 cases (77.8%), and the overall efficacy rate excluding 2 cases with side effects was 88.9% (16/18).

4) No serious side effect was observed except two cases of nausea and vomiting.

5) BRL25000 should be used in mild infections in the oral surgical field and prophylactically minor post-operative infection.