

## 産婦人科領域における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床応用

松田 静治・柏倉 高・鈴木 正明・宮崎亮一郎

順天堂大学医学部産婦人科学教室 江東病院産婦人科

$\beta$ -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) を 1:15 に配合した BRL 28500 について産婦人科領域における臨床応用を試みた。

本剤を骨盤内感染症 5 例に 1 日 3.2 g (分 2, 点滴静注) 5 日間投与し全例有効の成績を収めた。副作用としては特記すべきものは認めなかった。

Ticarcillin (TIPC) は 1964 年、英国ビーチャム社において開発された半合成 penicillin 系抗生剤で、すでに広く臨床に使用されておりグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して強い殺菌力を有する。また TIPC は penicillinase 型  $\beta$ -lactamase に対して加水分解を受けやすく不安定であるが cephalosporinase 型  $\beta$ -lactamase には比較的安定な薬剤でもある。

一方、Clavulanic acid (CVA) はそれ自身は抗菌作用は非常に弱く単独では使用できないが、細菌の産生する  $\beta$ -lactamase と不可逆的に結合してその活性を阻害する。特に penicillinase 型  $\beta$ -lactamase に対しては強い。

BRL 28500 はこのような特長を有する CVA と TIPC を 1:15 の比率で配合することで抗菌スペクトラムの拡大と TIPC 耐性菌に対する抗菌作用の発揮が期待される注射用抗生剤である。

今回われわれは本剤の提供を受け産婦人科領域における臨床応用を試み、若干の知見を得たのでここに報告する。

## I. 対象症例

BRL 28500 を昭和 59 年 5 月から 11 月までの間に、産婦人科領域における骨盤内感染症 5 例 (年齢 17~33 歳) に使用した。

1 日投与量は 3.2 g (分 2), 投与方法は生理食塩液 250 ml に溶解し、1 時間かけて点滴静注した。投与日数はいずれの症例とも 5 日間であった。

治療効果の判定は発熱、下腹痛、子宮、子宮付属器などの局所所見ならびに白血球数、CRP、血沈などを参考とし、以上の主要自他覚所見が 3 日以内に著しく改善されその後治癒に至ったものを著効 (+), また同様の所見が同時期に改善され、その後治癒に向かったものを有効 (+), 投与 3 日以降で効果の認められないものを無効 (-) とした。

## II. 臨床成績

成績の一覧を Table 1 に示した。以下に各症例について

略述する。

## 症例 1 感染流産, 33 歳

当院内科に発熱を主訴に入院し、化学療法 (ペントリン点滴) 受けるも発熱および下腹痛が持続し、また少量の性器出血を認めたため当科に転科した。転科時、下腹痛と 39°C 台の発熱を認めるほか子宮体部の圧痛、抵抗が著明であった。子宮内培養では  $\beta$ -*Streptococcus* sp. と *S. epidermidis* が検出された。

本剤 1 日 3.2 g (分 2) 点滴静注で治療開始したところ 3 日で発熱、下腹痛及び子宮体部の所見の消失をみ、白血球数減少、血沈、CRP も改善傾向であったので有効と判定した。なお本剤投与 6 日後の子宮内培養で *Candida albicans* と菌交代した。

## 症例 2 淋菌性子宮付属器炎, 27 歳

38.6°C の発熱、下腹痛を訴えるほか局所所見として子宮体部の圧痛、両側子宮付属器の圧痛、抵抗が著明で入院した。本剤 1 日 3.2 g (点滴静注) 5 日間の投与で自他覚所見が改善し有効と判定した。入院時子宮頸管内培養では *N. gonorrhoeae* が分離され、本剤投与 3 日目の同培養では消失した。

## 症例 3 子宮付属器炎・子宮内膜炎, 17 歳

37.2°C の発熱、下腹痛を訴えるほか局所所見として子宮体部圧痛、右側子宮付属器の圧痛、抵抗が著明で入院した。本剤 1 日 3.2 g (点滴静注) 5 日間の投与で自他覚所見の改善をみ、有効であった。

## 症例 4 流産後子宮内膜炎, 23 歳

妊娠 3 カ月で某医のもとで人工妊娠中絶術を受け、その後発熱 (37.3°C), 下腹痛と子宮体部圧痛があり当科入院した。本剤 1 日 3.2 g (分 2) 点滴静注により 4 日後に自他覚所見の消失、改善をみ発熱もなく白血球数も正常に復し本剤有効と判定した。

## 症例 5 子宮内膜炎, 23 歳

37.3°C の発熱、下腹痛を訴えるほか局所所見として子宮体部圧痛、抵抗が著明で入院した。入院時、子宮内培養で、*Peptococcus* sp. が検出され、白血球数 9600,

Table 1 Clinical effect of BRL 28500

No.	Name	Age	Diagnosis	Organism	Dosage			Note	Clinical effect	Side effect
					Daily dose (g) (Route)	Days	Total dose (g)			
1	F.M.	33	Intrauterine infection after abortion	Intrauterine : <i>β-Streptococcus</i> (+) <i>S. epidermidis</i> (+) → <i>C. albicans</i> (+)	3.2 (D.I.)	5	16	Fever ↘ Lower abdominal pain ↘ Tenderness of uterine ↘ WBC 10500→4200, CRP 5 (+)→2 (+)	(+)	(-)
2	S.K.	27	Adnexitis	Cervix : <i>N. gonorrhoeae</i> (+) → (-) after 2 days	3.2 (D.I.)	5	16	Fever ↘ Lower abdominal pain ↘ Leukorrhea ↘ Diffuse tenderness of uterine and adnexa ↘ WBC 17500→5500, CRP 4 (+)→2 (+)	(+)	(-)
3	Y.E.	17	Right adnexitis Endometritis	Punctio : (-)	3.2 (D.I.)	5	16	Slight fever ↘ Lower abdominal pain ↘ Tenderness of uterine and adnexa ↘ WBC 9400→6200, CRP 3 (+)→(-)	(+)	(-)
4	G.W.	23	Endometritis after abortion	Intrauterine : (-)	3.2 (D.I.)	5	16	Slight fever ↘ Lower abdominal pain ↘ Tenderness of uterine ↘ WBC 9200→5500, CRP 3 (+)→1 (+)	(+)	(-)
5	F.H.	23	Endometritis	Intrauterine : <i>Peptococcus</i> (+) → (-) after 6 days	3.2 (D.I.)	5	16	Slight fever ↘ Lower abdominal pain ↘ Tenderness of uterine ↘ WBC 9600→7200, CRP 3 (+)→(-)	(+)	(-)

Table 2 Laboratory findings of BRL28500

Case No.	GOT (U)		GPT (U)		Al-P (B-LU)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)	
	B*	A**	B	A	B	A	B	A	B	A
1	16	18	6	5	1.2	1.3	10.6	10.7	0.9	0.8
2	8	6	3	4	1.8	1.6	11.6	11.0	0.9	0.8
3	13	14	3	5	1.9		10.4	9.8	1.0	1.1
4	11	9	6	8	1.2	1.1	12.0	11.5	0.9	0.7
5	13	11	6	9	1.5	1.6	14.2	13.5	0.8	0.7

\* B: Before \*\* A: After

血沈値 29, CRP 3 (+) であった。本剤 1日 3.2g (点滴静注) 5日間の投与で、下腹痛、子宮体部圧痛の所見の消失をみ、白血球数 7200, 血沈値 9, CRP(-)となり自覚所見の改善より有効と判定した。なお本剤投与後の子宮内培養は陰性であった。

### III. 副作用

本剤投与により胃腸症状 (下痢等) やアレルギー様症状 (発疹等) など何らの副作用も認めず、また投与前後の肝機能 (GOT, GPT, Al-P), 腎機能 (BUN, S-Cr.) を検討したが特に異常所見を認めなかった (Table 2)。

### IV. 考察

BRL 28500 (Cavulanic acid—Ticarcillin) は  $\beta$ -lactamase 阻害剤である CVA と TIPC の配合剤である。CVA は近年新しいタイプの  $\beta$ -ラクタム剤として発見された  $\beta$ -lactamase 阻害剤で、単独では抗菌剤としての実用的価値を有しないが、 $\beta$ -lactamase と共有結合することにより、不可逆的に不活化することが明らかにされた。CVA は PC 耐性ブドウ球菌の産生するペニシナーゼ、その他の R-plasmid 由来のペニシナーゼおよび *B. fragilis* の産生する酵素を強く阻害する。しかし弱毒菌の多くが産生するセファロスポリナーゼに対する阻害作用は弱い。また CVA は Amoxicillin (AMPC) との経口用合剤 (BRL 25000: オグメンチン) がさきに開発され、臨床的有用性が立証され、市販されている<sup>2,3)</sup>。

一方広域ペニシリンである TIPC はグラム陽性菌、陰性菌に対して強い抗菌力を有するほか、セファロスポリナーゼに比較的安定な薬剤とされている。BRL 28500 は CVA+TIPC 注射用合剤である。その抗菌力、吸収、分布、代謝、排泄などの基礎的検討成績をはじめ各科の臨床的成績について 1985 年第 33 回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムで報告された<sup>1)</sup>。今回我々は本剤の臨床応用として子宮内膜炎、子宮付属器炎の計 5 例の

骨盤内感染症に 1日量 3.2g (分 2) の点滴静注を 5日間で施行し、全例有効の臨床結果を得た。細菌学的効果としては好気性菌および嫌気性菌の検出された症例 1, 5 例では 1 例 (症例 5) が投与後菌陰性 (子宮内培養) となり、他の 1 例 (症例 1) では投与後 *Candida albicans* が子宮内より検出された。また、淋菌性子宮内感染の頸管から分離された淋菌も投与 2 日後の培養では陰性であった。

このように症例数が少ないとはいえ淋疾を含む骨盤内感染症に本剤が有効であることが、複数菌感染を含み、各種の菌が検出される骨盤内感染症に対して組織内移行からの検索と相まって、臨床応用の効果が期待できることを裏づけていよう。

CVA と TIPC の配合剤で大事なことは主薬と阻害剤が類似した薬動学的特徴を有し、阻害剤と主薬が同調して感染病巣に到達する必要がある。本剤は CVA と TIPC が 1:15 に配合されており、この点滴投与後の吸収は良好であるばかりか、組織内移行 (骨盤内移行ほか) も比較的スムーズと言われている<sup>1)</sup>。

今後本剤については更に各科にて追加して検討が必要と考えているが、我々が既に報告した BRL 25000 (CVA+AMPC) が経口剤として軽症~中等症を対象とした適応が考えられるのに対し、注射剤である本剤は婦人内生殖器の感染症に対して、他剤無効例、耐性菌感染症を中心としての臨床応用が期待できる。

### 文献

- 1) 第 33 回日本化学療法学会総会: 新薬シンポジウム, BRL 28500。東京, 1985
- 2) 第 29 回日本化学療法学会総会: 新薬シンポジウム, BRL 25000。長崎, 1981
- 3) 松田静治, 丹野幹彦, 柏倉高, 清田明憲: 産婦人科領域における BRL 25000 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 30 (S-2): 538~546, 1982

---

CLINICAL STUDIES ON BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)  
IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, TAKASHI KASHIWAKURA, MASAOKI SUZUKI and RYOICHIRO MIYAZAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University School of Medicine

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

BRL 28500, combination drug containing of Clavulanic acid (CVA ;  $\beta$ -lactamase inhibitor) and Ticarcillin (TIPC) in a ratio of 1 : 15, was studied clinically in obstetrics and gynecology fields.

BRL 28500 was administered by intravenous drip infusion at a dose of 1.6 g twice a day (3.2 g/day) to 5 patients diagnosed intra pelvic infections.

This therapy was effective in all of these patients.

The patients showed no symptoms which should be considered to be side effects of the BRL 28500 therapy.