

産婦人科領域における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的、臨床的研究

張 南 薫

昭和大学医学部産婦人科学教室

福永完吾

国際親善総合病院産婦人科

国井勝昭

国井産婦人科病院

Clavulanic acid と ticarcillin との 1:15 の配合剤である BRL 28500 について産婦人科領域で検討を行い、以下の結果を得た。

1. 臨床分離菌に対する抗菌力を BRL 28500, TIPC, TIPC + CVA 2, TIPC + CVA 10, PIPC, CPZ について比較測定し、多くの細菌において、TIPC と CVA の配合効果が認められ、特に TIPC + CVA 2, TIPC + CVA 10 で MIC が優れていた。
2. 吸収および組織移行は良好で、1回 1.6g 静注後、TIPC は 0.60 時間で最高 34.83  $\mu\text{g/g}$ 、CVA は 0.81 時間で最高 1.12  $\mu\text{g/g}$  の骨盤内性器組織内濃度が得られ、その半減期は TIPC が 0.60 時間、CVA が 0.87 時間であった。また、骨盤死腔液、臍帯血、羊水中へも良好な移行を認めた。
3. 産婦人科的感染症に対し、1回 1.6g~3.2g、1日2~3回、平均 6.5 日(平均総投与量 23.73g) 投与で、12 例中 11 例 (92%) に有効であり、75%(6/8) の細菌学的消失率を認め、副作用はなかった。

以上の知見から、本剤の産婦人科的感染症に対する価値を認めた。

BRL 28500 は、clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 の比率で配合した注射用抗生物質製剤である。

CVA は英国ビーチャム社が開発した  $\beta$ -lactamase 阻害剤で、それ自体の抗菌力は弱い、細菌の産生する  $\beta$ -lactamase (特に penicillinase 型および oxyimino cephalosporinase 型) と不可逆的に結合して、その活性を不活化する。

TIPC は、グラム陽性、陰性菌に対し強い抗菌力を有する penicillin 系抗生物質で、その有効性、安全性は認められており、広く普及している。TIPC は、penicillinase 型の  $\beta$ -lactamase には加水分解を受けやすく、cephalosporinase 型の  $\beta$ -lactamase には安定である<sup>1-4)</sup>。そこで、TIPC と CVA を配合した BRL 28500 はすべての型の  $\beta$ -lactamase に対し安定となり、TIPC 耐性菌に対しても抗菌力を発揮することができる。

CVA および TIPC の配合による安全性の問題については、今日までのところ、各種試験で問題となる所見は認められていない。

これらの諸点をふまえ、1983 年 11 月から全国規模の研究会が組織されて共同研究が行なわれ、その成果が 1985 年 5 月、日本化学療法学会総会新薬シンポジウムにおいて報告され、その有用性が評価された<sup>5)</sup>。

われわれもこの研究会に参加して、産婦人科領域で研究を行い、以下の結果を得たので報告する。

#### I. 細菌学的検討

##### 1. 方法

感受性分布を臨床分離保存株(婦人科的性器感染症及び尿路感染症由来)、14 種 213 株について、日本化学療法学会標準法により MIC ( $10^8$  cells/ml と  $10^9$  cells/ml) を測定し、本剤 (BRL 28500) と、TIPC, TIPC + CVA 2 (CVA 2  $\mu\text{g/ml}$  を添加したときの TIPC の MIC), TIPC + CVA 10 (CVA 10  $\mu\text{g/ml}$  を添加したときの TIPC の MIC), piperacillin (PIPC), cefoperazone (CPZ) とを比較した。 $\beta$ -lactamase 産生能の測定はニトロセフィン法<sup>6)</sup>によった。

##### 2. 成績

*S. aureus* 30 株に対する MIC 分布は  $10^8$  接種で

Fig. 1 Sensitivity distribution of isolates

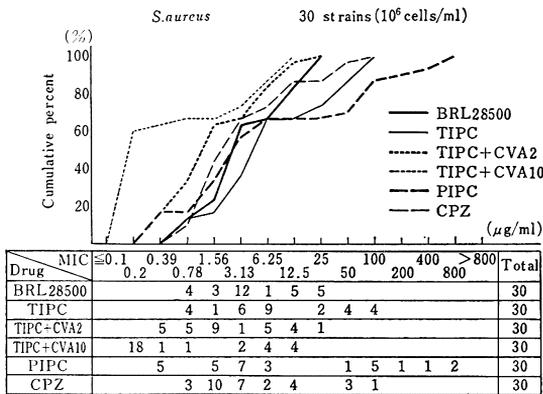


Fig. 2 Sensitivity distribution of isolates

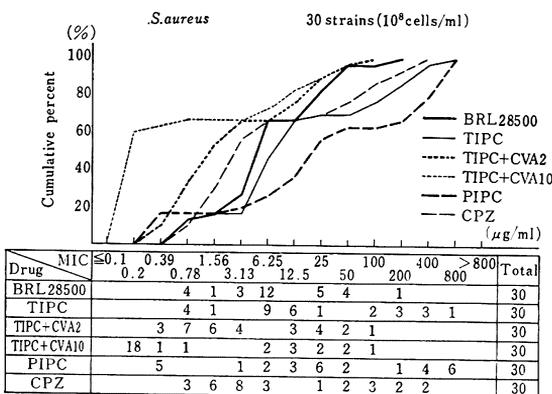


Fig. 3 Sensitivity distribution of isolates

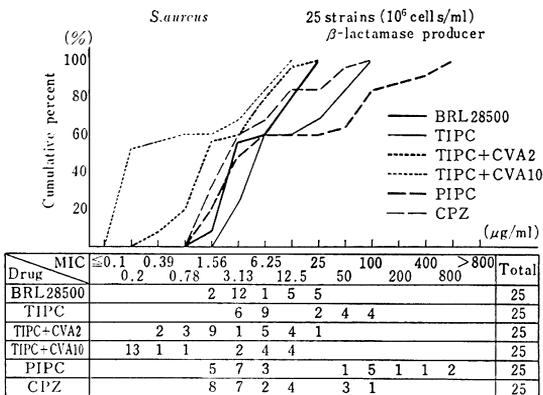


Fig. 4 Sensitivity distribution of isolates

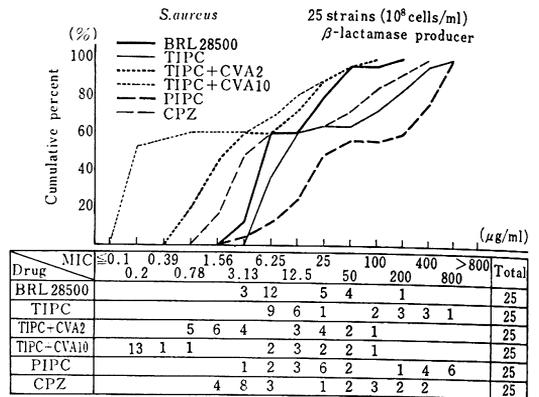


Fig. 5 Sensitivity distribution of isolates

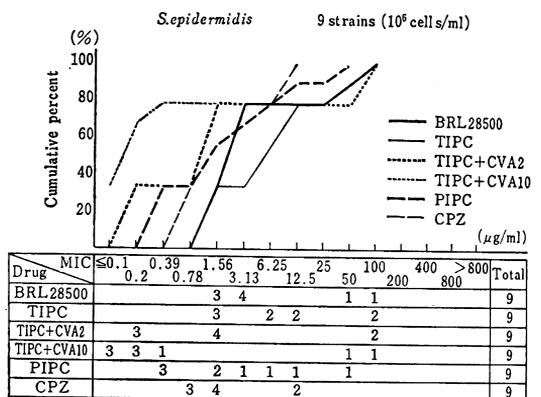
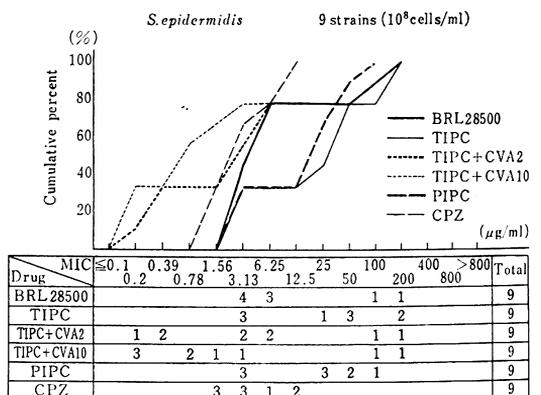


Fig. 6 Sensitivity distribution of isolates



0.78~25 µg/ml, 10<sup>8</sup> 接種で 0.78~200 µg/ml に分布し、検討薬剤中では TIPC+CVA 10 の抗菌力が最も秀れ、次いで TIPC+CVA 2 の順であり、BRL 28500 はほぼ中間に位した (Fig. 1, 2)。β-lactamase 産生菌 25 株については、Fig. 3, 4 のごとく、この傾向はより明らかで、TIPC+CVA 10 の抗菌力が最も秀れていた。

*S. epidermidis* 9 株については、MIC は 0.1~200 µg/ml に広く分布したが、この中で TIPC+CVA 10 の抗菌力が最も良く、次いで TIPC+CVA 2 の順で、BRL 28500 はほぼ中間であった (Fig. 5, 6)。β-lactamase 産生菌 7 株についても同傾向で、TIPC+CVA 10 の抗菌力が最も良く、次いで TIPC+CVA 2 の順であった

Fig. 7 Sensitivity distribution of isolates

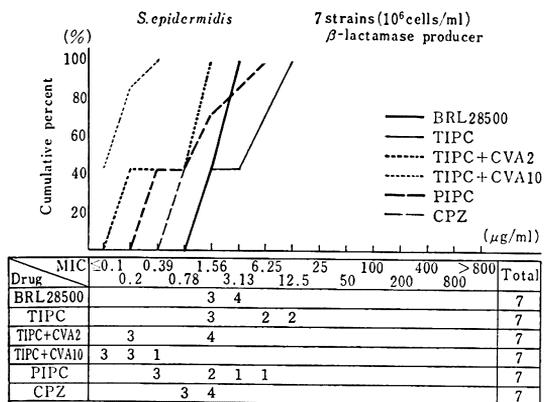
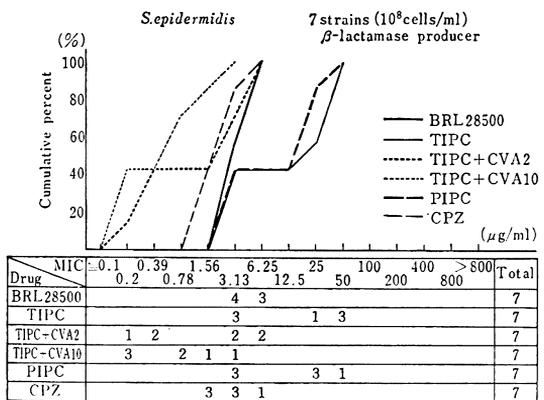


Fig. 8 Sensitivity distribution of isolates



(Fig. 7, 8).

*F. faecalis* 11 株については、β-lactamase 産生菌はなく、CVA の配合効果は認められず、全部が 50 μg/ml の MIC であり、PIPC が最も感受性が良かった (Table 1)。

*P. mirabilis* 7 株についても、Fig. 9, 10, のごとく、TIPC+CVA 10 の MIC が最も低く、次いで TIPC+CVA 2 の順であるが、BRL 28500 および他剤との差は少なかった。β-lactamase 産生菌についてもほぼ同傾向であった。

*E. coli* 33 株については、Fig. 11, 12 のごとく、TIPC+CVA 10 の感受性が最も良く、次いで TIPC+CVA 2 の順で、他剤では CPZ が最も良かった。β-lactamase 産生菌 8 株については、CPZ と TIPC+CVA 10 が最も良かったが、その差は少なかった (Fig. 13, 14)。

*K. pneumoniae* 30 株は全株 β-lactamase 産生菌であるが、CPZ、TIPC+CVA 10、TIPC+CVA 2、BRL 28500 の順であり、CPZ を除けば、TIPC と CVA の配合は抗菌力を増強していることが明らかである (Fig. 15, 16)。

*E. cloacae* 10 株については β-lactamase 産生菌はなく、CPZ の MIC が最も低く、他は 1.56 μg/ml と 100 μg/ml にピークがあり、2 峰に別れ、ほとんど差はなかった (Table 2)。

*C. freundii* 20 株については、ほとんどが同じ MIC 分布であり、1.56 μg/ml と 200 μg/ml にピークがあり、MIC 高値株は大部分が β-lactamase 産生株であるが、

Table 1 Sensitivity distribution of isolates (*E. faecalis* 11 strains)

Drug	MIC (μg/ml) Inoculum size	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	Total
		BRL 28500	10 <sup>8</sup>										11				
	10 <sup>6</sup>										11						11
TIPC	10 <sup>8</sup>										11						11
	10 <sup>6</sup>										11						11
TIPC+CVA 2	10 <sup>8</sup>										11						11
	10 <sup>6</sup>										11						11
TIPC+CVA10	10 <sup>8</sup>										11						11
	10 <sup>6</sup>										11						11
PIPC	10 <sup>8</sup>							11									11
	10 <sup>6</sup>							11									11
CPZ	10 <sup>8</sup>								2	9							11
	10 <sup>6</sup>								1	10							11

Fig. 9 Sensitivity distribution of isolates

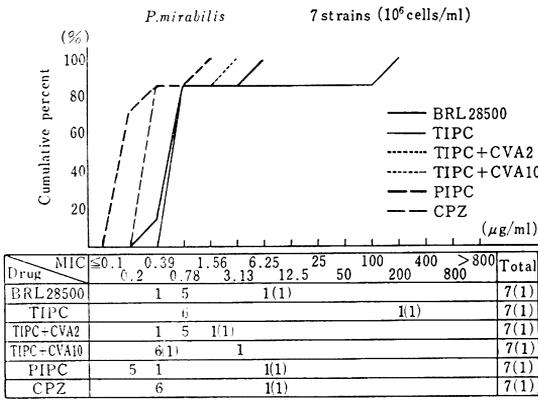


Fig. 10 Sensitivity distribution of isolates

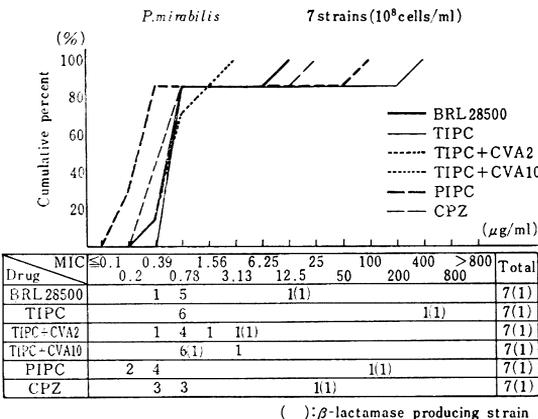
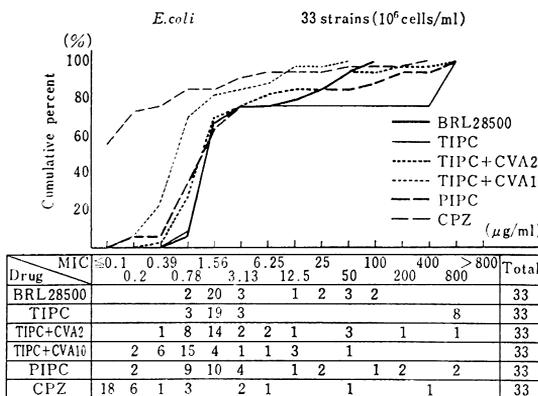


Fig. 11 Sensitivity distribution of isolates



2 μg/ml または 10 μg/ml の CVA 配合の効果は少なかった (Table 3)。

*M. morgani* 5 株については PIPC の感受性が良く、他は 0.78 μg/ml と 12.5 μg/ml に別れ、その差はほとんどなく、CVA 配合の効果はなかった (Table 4)。

Fig. 12 Sensitivity distribution of isolates

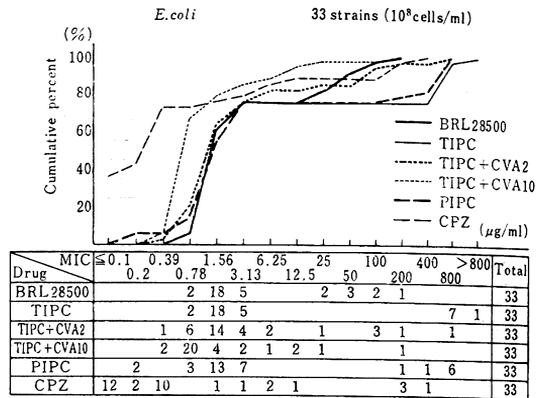


Fig. 13 Sensitivity distribution of isolates

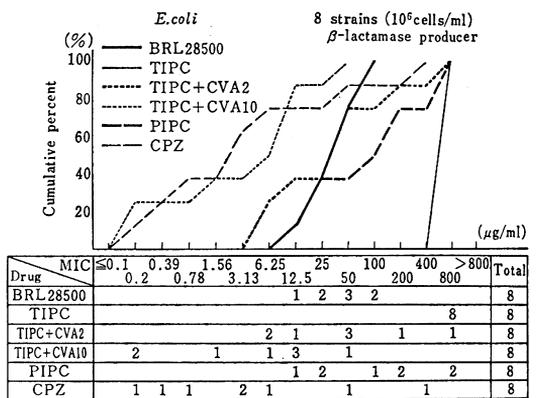
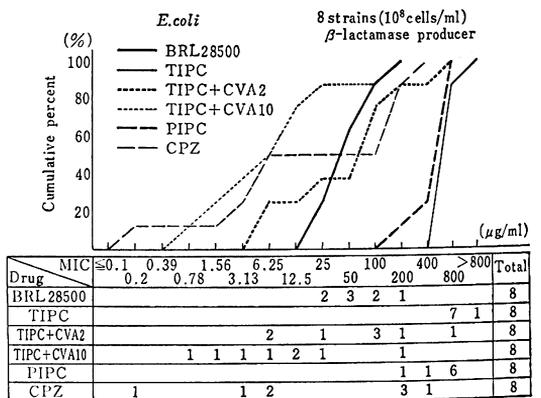


Fig. 14 Sensitivity distribution of isolates



*P. rettgeri* 3 株については、全株 β-lactamase 産生株であるが、CPZ の MIC が最も低く、PIPC、TIPC+CVA 10、TIPC+CVA 2 の MIC はほとんど同じであり、次いで BRL 28500 で、TIPC 単独より明らかに MIC が低く、CVA 配合による差が認められた (Table 5)。

Fig. 15 Sensitivity distribution of isolates

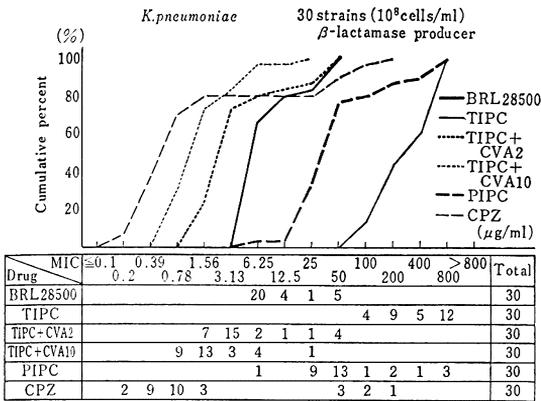
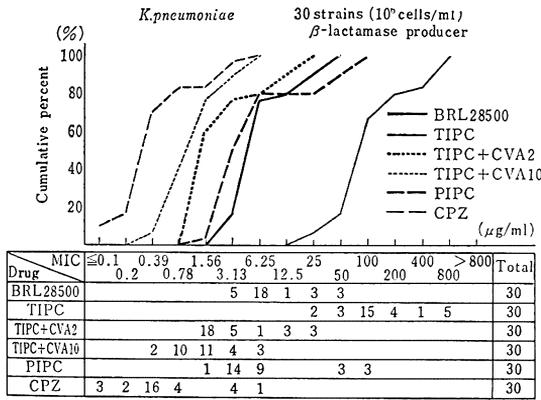


Fig. 16 Sensitivity distribution of isolates



*P. vulgaris* 4株は  $\beta$ -lactamase 産生株はなく、その MIC は 0.39~0.78  $\mu\text{g/ml}$  に集中し、どの薬剤も差がなく、CVA の配合効果はなかった (Table 6)。

*S. marcescens* 15 株については、PIPC と CPZ の感受性が秀れ、TIPC は、6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  と 400~800  $\mu\text{g/ml}$  の高 MIC とに別れ、CVA の配合によってわずかに MIC の低下がみられた (Table 7)。

*P. aeruginosa* 31 株については CPZ と PIPC の感受性が良く、TIPC 群の感受性分布に差は少なく、CVA 配合の効果は少なかった (Table 8)。

*E. aerogenes* 5 株は全株  $\beta$ -lactamase 産生株であるが、その MIC はほとんどが 50, 100  $\mu\text{g/ml}$  に集中して差が少なく、CVA 配合の効果は少なかった (Table 9)。

II. 血清, 性器組織, 骨盤死腔液, 膈帯血 および羊水中への移行性の検討

1. 対象, 薬剤投与方法および検体採取法

子宮など性器各組織内濃度の測定は、子宮筋腫のために単純子宮全摘出術(付属器摘除を併施)を施行した患者を対象とした。術前に BRL 28500 1.6 g を one shot 静注し、子宮動脈結紮時、子宮動脈血ならびに肘静脈血を同時に採取し、速やかに血清分離後凍結保存した。採取臓器は各部位の約 1 g を分離採取し、生理食塩水で洗浄して血液を除去後、凍結保存した。

採取時間は子宮動脈結紮時とした。

骨盤死腔浸出液は広汎子宮全摘術後に本剤 1.6 g を one shot 静注し、ドレーンから経時的に浸出液を採取後、遠心上清を凍結保存した。

Table 2 Sensitivity distribution of isolates (*E. cloacae* 10 strains)

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	Total
		BRL 28500	$10^5$					4	3					3			
	$10^6$				1	6						3					10
TIPC	$10^8$					4	3			1	2						10
	$10^6$					7			1	2							10
TIPC+CVA 2	$10^8$					5	2				1	2					10
	$10^6$					7					1	2					10
TIPC+CVA10	$10^8$				1	6						3					10
	$10^6$				4	3					1	2					10
PIPC	$10^8$				1	2	4					3					10
	$10^6$				2	5					1	2					10
CPZ	$10^8$		5		2								3				10
	$10^6$		4	2	1						3						10

Table 3 Sensitivity distribution of isolates (*C. freundii* 20 strains)

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	Total
	Inoculum size																
BRL 28500	$10^8$					5	2						3(3)	10(9)			20(12)
	$10^6$				1	6							5(5)	8(7)			20(12)
TIPC	$10^8$					5	2						7(6)		6(6)		20(12)
	$10^6$					7							7(6)		6(6)		20(12)
TIPC+CVA 2	$10^8$					5	2						11(10)	2(2)			20(12)
	$10^6$					7							11(10)	2(2)			20(12)
TIPC+CVA10	$10^8$					5	2					1(1)	7(7)	5(4)			20(12)
	$10^6$				1	6						1(1)	7(7)	5(4)			20(12)
PIPC	$10^8$					1	6						6(5)	4(4)	3(3)		20(12)
	$10^6$					7						5(4)	4(4)	1(1)	3(3)		20(12)
CPZ	$10^8$				4	3							13(12)				20(12)
	$10^6$		3		3	1					4(3)	9(9)					20(12)

( ) :  $\beta$ -lactamase producing strainsTable 4 Sensitivity distribution of isolates (*M. morgani* 5 strains)

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	Total
	Inoculum size																
BRL 28500	$10^8$				4				1(1)								5(1)
	$10^6$				4				1(1)								5(1)
TIPC	$10^8$				4				1(1)								5(1)
	$10^6$				4				1(1)								5(1)
TIPC+CVA 2	$10^8$							4	1(1)								5(1)
	$10^6$				4				1(1)								5(1)
TIPC+CVA10	$10^8$								5(1)								5(1)
	$10^6$						4		1(1)								5(1)
PIPC	$10^8$			4								1(1)					5(1)
	$10^6$			4						1(1)							5(1)
CPZ	$10^8$				4							1(1)					5(1)
	$10^6$				4				1(1)								5(1)

( ) :  $\beta$ -lactamase producing strains

臍帯血、羊水中濃度は、分娩前妊婦に本剤 1.6 g を one shot 静注し、分娩時、臍帯血および羊水を採取し、臍帯血は血清分離後、羊水はそのまま凍結保存した。

なお、各検体は  $-80^{\circ}\text{C}$  にて凍結保存した後、試料に供した。

## 2. 測定方法

TIPC の濃度測定は、*Pseudomonas aeruginosa* NCTC

10701 を検定菌とし、Antibiotic medium No.2 (Difco) により、CVA は *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 を用い、benzyl penicillin 60  $\mu\text{g/ml}$  を Nutrient agar (Oxoid) に加えた平板カッブ法<sup>7)</sup>により、各々を測定した。標準液は血清はヒト血清、他は pH 6.5, 0.1 M のクエン酸緩衝液にて希釈した。組織内濃度は組織片約 1 g をホモゲナイザーで組織乳剤とし、これを 0.1 M

Table 5 Sensitivity distribution of isolates (*P. rettgeri* 3 strains)

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	Total
	Inoculum size																
BRL 28500	$10^8$							3(3)									3(3)
	$10^6$							3(3)									3(3)
TIPC	$10^8$												3(3)				3(3)
	$10^6$											3(3)					3(3)
TIPC+CVA 2	$10^8$					1(1)	2(2)										3(3)
	$10^6$					3(3)											3(3)
TIPC+CVA10	$10^8$						3(3)										3(3)
	$10^6$					3(3)											3(3)
PIPC	$10^8$						3(3)										3(3)
	$10^6$					3(3)											3(3)
CPZ	$10^8$				3(3)												3(3)
	$10^6$			3(3)													3(3)

( ):  $\beta$ -lactamase producing strainsTable 6 Sensitivity distribution of isolates (*P. vulgaris* 4 strains)

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	Total
	Inoculum size																
BRL 28500	$10^8$				4												4
	$10^6$			1	3												4
TIPC	$10^8$				4												4
	$10^6$			2	2												4
TIPC+CVA 2	$10^8$				4												4
	$10^6$			3	1												4
TIPC+CVA10	$10^8$			1	2	1											4
	$10^6$			3	1												4
PIPC	$10^8$		1	3													4
	$10^6$		3	1													4
CPZ	$10^8$			1	3												4
	$10^6$			4													4

クエン酸緩衝液で希釈し、その遠心上清を血清と同様に定量した。浸出液は遠心上清を測定した。

なお、濃度成績の解析にあたっては、性器各組織内濃度、同時採取の肘静脈および子宮動脈血清中濃度の測定は、各患者それぞれ各1点であるが、同一個体と仮定して解析を行った。

### 3. 薬動学的検討

性器各組織中および肘静脈血清、子宮動脈血清中のTIPC、CVAの薬剤濃度はTable 10, 11に示す通りである。この測定値から、その濃度推移を以下の方法により薬動学的に解析した。

#### 1) 解析方法

Table 7 Sensitivity distribution of isolates (*S. marcescens* 15 strains)

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size	$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	Total
		BRL 28500	$10^8$							1	1	2		1(1)	7	2	1
	$10^6$							1	1	2		1(1)	7	3			15(1)
TIPC	$10^8$							1	2		1			7	4(1)		15(1)
	$10^6$							1	3					8	3(1)		15(1)
TIPC+CVA 2	$10^8$							1	1	2		1(1)		10			15(1)
	$10^6$							1	2	1		1(1)	1	9			15(1)
TIPC+CVA10	$10^8$							1	2(1)	3	2	4	2	1			15(1)
	$10^6$							1	2(1)	3	4	3	2				15(1)
PIPC	$10^8$				1	1	1		1				1	3(1)	7		15(1)
	$10^6$				2	1	1					1	4	3(1)	3		15(1)
CPZ	$10^8$				1		3					1	9(1)	1			15(1)
	$10^6$				1	2	1		5(1)		4	1	1				15(1)

( ) :  $\beta$ -lactamase producing strainsTable 8 Sensitivity distribution of isolates (*P. aeruginosa* 31 strains)

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size	$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	Total
		BRL 28500	$10^8$					2	1	2	12	9	3		1(1)	1(1)	
	$10^6$					4		4	14	4	3		2(2)				31(2)
TIPC	$10^8$						2	2	16	6	2	1	1(1)	1(1)			31(2)
	$10^6$					4		3	14	5	3		2(2)				31(2)
TIPC+CVA 2	$10^8$							5	13	8	2	1	1(1)	1(1)			31(2)
	$10^6$					4		6	14	2	3		2(2)				31(2)
TIPC+CVA10	$10^8$							8	5	13	2	1	2(2)				31(2)
	$10^6$						3	7	11	5	3		2(2)				31(2)
PIPC	$10^8$					2	8	14	4	1				1(1)	1(1)		31(2)
	$10^6$			1	2	7	14	4	1				1(1)	1(1)			31(2)
CPZ	$10^8$					1	9	12	6		1			2(2)			31(2)
	$10^6$					5	2	11	9	1	1			1(1)	1(1)		31(2)

( ) :  $\beta$ -lactamase producing strains

静注投与に対する Pharmacokinetic model には、通常、two compartment open model (Fig. 17) が用いられる。この model より得られる各 compartment の濃度と時間との関係は、それぞれ次のように示される。

・ First compartment

$$C_1(t) = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t} \quad (1)$$

ただし、 $\alpha + \beta = K_{12} + K_{21} + K_{el}$

$$\alpha \cdot \beta = K_{21} \cdot K_{el}$$

$$A = \frac{(\alpha - K_{21}) \cdot D}{(\alpha - \beta) \cdot V_1}$$

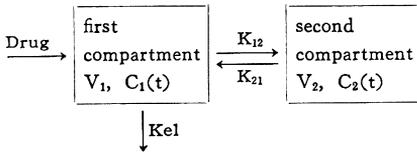
$$B = \frac{(\beta - K_{21}) \cdot D}{(\alpha - \beta) \cdot V_1} \quad D : \text{投与量}$$

Table 9 Sensitivity distribution of isolates (*E. aerogenes* 5 strains)

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )																Total	
	Inoculum size	$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800		
BRL 28500	$10^8$											5(5)						5(5)
	$10^6$										2(2)	3(3)						5(5)
TIPC	$10^8$											5(5)						5(5)
	$10^6$										5(5)							5(5)
TIPC+CVA 2	$10^8$										3(3)	2(2)						5(5)
	$10^6$								1(1)	2(2)		2(2)						5(5)
TIPC+CVA10	$10^8$											5(5)						5(5)
	$10^6$										5(5)							5(5)
PIPC	$10^8$											4(4)	1(1)					5(5)
	$10^6$										5(5)							5(5)
CPZ	$10^8$											1(1)	4(4)					5(5)
	$10^6$							1(1)	4(4)									5(5)

( ):  $\beta$ -lactamase producing strains

Fig. 17 Two compartment open model



$K_{12}$ : Rate constant from first compartment to second compartment

$K_{21}$ : Rate constant from second compartment to first compartment

$K_{el}$ : Elimination constant

$V_1$ : Volume of distribution on first compartment

$V_2$ : Volume of distribution on second compartment

• Second compartment

$$C_2(t) = C(e^{-\beta \cdot t} - e^{-\alpha \cdot t}) \quad (2)$$

ただし,  $C = \frac{K_{12} \cdot D}{(\alpha - \beta) \cdot V_2}$

通常、血中濃度は(1)式が、組織内濃度の場合、(2)式が適用される。ただし、model上のsecond compartmentは、仮想上のcompartmentであり、血液等のfirst compartmentに属するもの以外の組織全体を1つの均質なcompartmentとして仮定している。したがって、個々の組織内濃度が常に(2)式を満足するとは限らない。そこで個々の子宮組織がsecond compartmentに属するかを確認するために、実測値の回帰曲線を決定し、得られた回帰式を血中濃度より求められる(2)式と比較することにした。子宮組織内濃度を回帰させるための式としては、(2)式を基本においたが、

(2)式中の $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $K_{12}$ などのparameterは血中濃度によって規定される値であるため、これを未知数とした(3)式に従い、最小自乗法を用いて計算を行った。

$$C_2'(t) = C'(e^{-\beta' \cdot t} - e^{-\alpha' \cdot t}) \quad (3)$$

2) 解析結果

肘静脈血および子宮動脈血について解析した各parameterをTable 12, 13に、組織についてのそれらをTable 14, 15に、simulation curveをFig. 18 (1, 2, 3)に示す。Table 14, 15に示したTIPCとCVAの各parameter値の平均を求めて(3)式を決定すると、

TIPC  $C_2'(t) = 158.28(e^{-1.25t} - e^{-2.56t}) \quad (4)$

CVA  $C_2'(t) = 6.82(e^{-0.99t} - e^{-3.00t}) \quad (5)$

となる。さらに、子宮動脈血の解析により得られたparameter値を用いて、子宮組織濃度の理論濃度式である(2)式を求めると、

TIPC  $C_2'(t) = 152.73(e^{-0.73t} - e^{-2.71t}) \quad (6)$

CVA  $C_2'(t) = 5.08(e^{-0.64t} - e^{-1.89t}) \quad (7)$

となる。(4)式と(6)式、(5)式と(7)式は、各parameterを比較しても、比較的良く一致している。したがって、子宮組織全体としては、two compartment open model上のsecond compartmentに属していると考えられる。

4. 血清および性器各組織中濃度

本剤1.6g one shot 静注後の肘静脈血および子宮動脈血の血清中濃度の推移は、両者ともほぼ同様の推移を示した。組織中濃度もそれぞれ似た推移を示し、TIPC

Table 10 Serum and tissue concentrations of TIPC following BRL 28500 (1.6 g) I.V. bolus administration

Time Tissue	TIPC ( $\mu\text{g/ml}$ )														
	0.1 hr.	0.13 hr.	0.28 hr.	0.32 hr.	0.55 hr.	0.83 hr.	1.08 hr.	1.17 hr.	1.58 hr.	1.75 hr.	1.83 hr.	2.33 hr.	3.95 hr.	4.5 hr.	5.75 hr.
Venous serum	160.30	182.71	118.30	96.05	102.30	72.52	54.38	39.64			25.36	18.24	6.03		1.25
Ut. arterial serum		121.12	123.20		83.70		52.85	36.22	22.96		25.40	19.26	6.34	4.28	1.18
Ovary				5.60			31.19		32.43	18.08		13.29			
Oviduct			7.78	11.20		52.83		42.00	29.60	22.57		9.67			
Endometrium		13.15	30.20			26.37	20.92	18.07	10.52	8.95		4.83			
Myometrium		12.07	23.40	38.30		26.67	21.89	18.84	12.92	9.04		4.83			
Serosa		26.28		40.20		26.49	30.11	20.22	14.28	12.25	11.97	4.97			
Cervix	15.90		34.00	30.90		27.84	29.41	27.79	21.35	12.74		6.18			
Portio		4.19	47.90			28.31	40.63		23.63	19.43		9.58	3.24		

Table 11 Serum and tissue concentration of CVA following BRL 28500 (1.6 g) I.V. bolus administration

Time Tissue	CVA ( $\mu\text{g/ml}$ )														
	0.1 hr.	0.13 hr.	0.28 hr.	0.32 hr.	0.55 hr.	0.83 hr.	1.08 hr.	1.17 hr.	1.58 hr.	1.75 hr.	1.83 hr.	2.33 hr.	3.95 hr.	4.5 hr.	5.75 hr.
Venous serum	6.33	6.01	4.73	2.76	3.25	3.48	1.85		1.77		0.86	0.25	0.10		<0.08
Ut. arterial serum		5.77	4.94		2.35		1.69	1.40		1.11	0.64	0.40	<0.08	0.10	<0.08
Ovary				0.14			0.47		1.09	0.67		0.35			
Oviduct			0.29	0.14		1.65		1.05	1.20	0.92		<0.08			
Endometrium		0.38	0.75			1.49	0.59	0.58	0.34	0.32		<0.08			
Myometrium		0.31	0.45	1.49		1.47	0.22	0.54	0.58	0.34		<0.08			
Serosa		0.93		1.16		0.74	0.88	0.59	0.63	0.50	0.39	<0.08			
Cervix	0.38		1.13	1.44		1.47	0.81	0.99	1.03	0.50		<0.08			
Portio		0.17	1.53			1.27	1.45		1.12	0.67		0.24	<0.08		

Table 12 Pharmacokinetic parameters of TIPC and CVA in venous serum following BRL 28500 (1.6 g) I.V. bolus administration

Drug	Dose (g)	A ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\alpha$ (1/hr.)	B ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\beta$ (1/hr.)	$K_{12}$ (1/hr.)	$K_{21}$ (1/hr.)	Kel (1/hr.)	V1 (ml/kg)
TIPC	1.5	111.93	7.84	129.92	0.81	2.68	4.59	1.38	6.20
CVA	0.1	2.95	11.82	5.62	1.04	3.24	8.11	1.52	11.65

Table 13 Pharmacokinetic parameters of TIPC and CVA in uterine arterial serum following BRL 28500(1.6 g) I.V. bolus administration

Drug	Dose (g)	A ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\alpha$ (1/hr.)	B ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\beta$ (1/hr.)	$K_{12}$ (1/hr.)	$K_{21}$ (1/hr.)	Kel (1/hr.)	V1 (ml/kg)
TIPC	1.5	66.91	2.71	94.03	0.73	0.50	1.89	1.05	9.32
CVA	0.1	4.87	1.89	1.74	0.64	0.31	0.97	1.25	15.14

Table 14 Pharmacokinetic parameters of TIPC in tissues following BRL 28500(1.6 g) I.V. bolus administration

	Dose (g)	C' ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\alpha'$ (1/hr.)	$\beta'$ (1/hr.)	t (1/2) (hr.)	T max (hr.)	C max ( $\mu\text{g/ml}$ )
Ovary	1.5	143.78	1.09	0.67	1.03	1.15	25.44
Oviduct	1.5	250.06	2.25	1.50	0.46	0.54	36.95
Endometrium	1.5	139.36	2.75	1.49	0.46	0.49	30.84
Myometrium	1.5	134.89	2.75	1.43	0.48	0.50	31.84
Serosa	1.5	93.38	4.24	1.20	0.58	0.41	40.56
Cervix	1.5	220.61	2.29	1.45	0.48	0.54	37.14
Portio	1.5	125.91	2.57	1.03	0.68	0.60	41.07
Mean		158.28	2.56	1.25	0.60	0.60	34.83

Table 15 Pharmacokinetic parameters of CVA in tissues following BRL 28500(1.6 g) I.V. bolus administration

	Dose (g)	C' ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\alpha'$ (1/hr.)	$\beta'$ (1/hr.)	t (1/2) (hr.)	T max (hr.)	C max ( $\mu\text{g/ml}$ )
Ovary	0.1	2.72	0.88	0.45	1.55	1.57	0.66
Oviduct	0.1	7.36	0.88	0.57	1.21	1.39	1.16
Endometrium	0.1	16.46	2.01	1.69	0.41	0.54	1.05
Myometrium	0.1	5.31	2.55	1.47	0.47	0.51	1.06
Serosa	0.1	1.43	10.34	0.61	1.12	0.29	1.12
Cervix	0.1	4.14	2.79	1.06	0.65	0.56	1.42
Portio	0.1	10.34	1.53	1.05	0.65	0.78	1.40
Mean		6.82	3.00	0.99	0.87	0.81	1.12

Fig. 18 (1) Simulation curves of TIPC and CVA concentrations in tissues following BRL 28500 (1.6 g) I. V. bolus administration

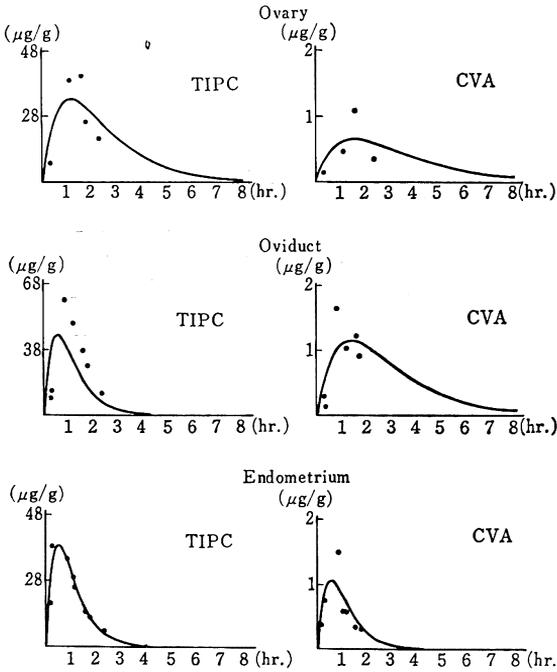


Fig. 18 (2) Simulation curves of TIPC and CVA concentrations in tissues following BRL 28500 (1.6 g) I. V. bolus administration

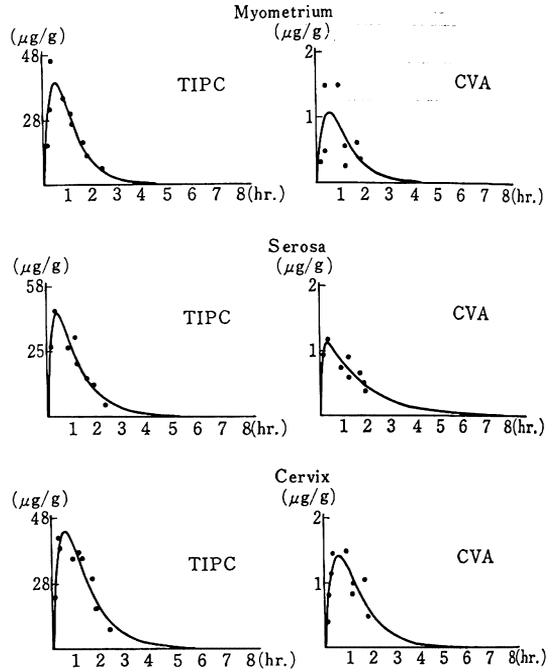


Fig. 18 (3) Simulation curves of TIPC and CVA concentrations in tissues following BRL 28500 (1.6 g) I. V. bolus administration

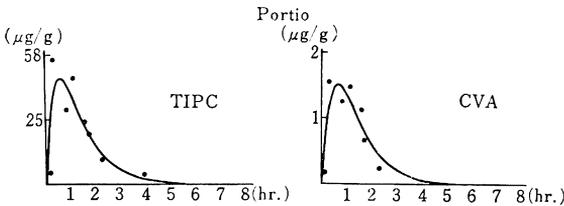


Table 16 Transference of TIPC and CVA into pelvic dead space fluid following BRL 28500(1.6g) I.V. bolus administration

Time (min.)	Serum		Pelvic dead space fluid	
	TIPC	CVA	TIPC	CVA
60	45.18	0.79	<0.78	0.42
120	23.22	0.46	<0.78	0.14
240	9.83	<0.08	1.22	0.15
480	1.79	<0.08	<0.78	<0.08
660	<0.78	<0.08	<0.78	<0.08

(µg, ml)

Table 17 Transference of TIPC and CVA into umbilical cord blood and amniotic fluid following BRL 28500(1.6g) I.V. bolus administration

Case No.	Age (Y.O.)	Time (min.)	Maternal blood		Umbilical cord blood		Amniotic fluid	
			TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA
1	34	100	49.15	2.03	22.06	1.39	19.32	0.95
2	27	108	105.16	4.89	34.52	2.13	17.18	1.35
3	26	266	1.54	0.09	4.65	0.14	7.47	0.40
4	28	1,815	<0.78	<0.08	<0.78	<0.08	2.97	0.08

(µg/ml)

は静注後平均 0.60 時間で最高値平均 34.83  $\mu\text{g/g}$  に達し, CVA は平均 0.81 時間で最高値平均 1.12  $\mu\text{g/g}$  に達し, それぞれの半減期は, TIPC 0.60 時間, CVA 0.87 時間であった (Table 14, 15)。

5. 骨盤死腔浸出液中濃度 (Table 16)

本剤 1.6 g one shot 静注後の浸出液中濃度は Table 16 のごとく, 一般に低値で, TIPC は 4 時間後に最高値が得られ, CVA は 1 時間後に最高値が得られた。

6. 臍帯血, 羊水中移行濃度 (Table 17)

本剤 1.6 g one shot 静注後の臍帯血中, 羊水中移行濃度を 4 例の産婦について測定した。投与後 100 分より 266 分の間に, 臍帯血中に 22.06~4.65  $\mu\text{g/ml}$  の TIPC と 2.13~0.14  $\mu\text{g/ml}$  の CVA, 羊水中に 19.32~7.47  $\mu\text{g/ml}$  の TIPC と 1.35~0.40  $\mu\text{g/ml}$  の CVA が検出された。

III. 臨床検討

1. 対象および方法

臨床試験は子宮内感染症, 骨盤内感染症, 外生殖器感染症, 創感染等を対象とし, 昭和 59 年 5 月より 7 月までの期間に昭和大学関連施設に入院した患者に使用し, 臨床効果, 副作用等を検討した。投与方法は, BRL 28500 を 1 回 1.6 g 1 日 2~3 回, 静注または点滴静注を原則とした。細菌学的検査は, 検体をケンキポーターに入れ, (株)バイオスに送付し, 菌の同定, MIC の測定および  $\beta$ -lactamase 産生能を測定した。MIC は日本化学療法学会標準法により,  $\beta$ -lactamase はニトロセフィン法<sup>9)</sup>によった。

2. 効果判定基準

臨床的效果, 細菌学的効果並びに臨床検査値などを主治医の判定により総合的に観察し, 主要自覚症状が 3 日以内に著しく改善され, 治癒に至った場合を著効, 主要自覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示し, その後治癒した場合を有効, 主要自覚症状が 3 日経過しても改

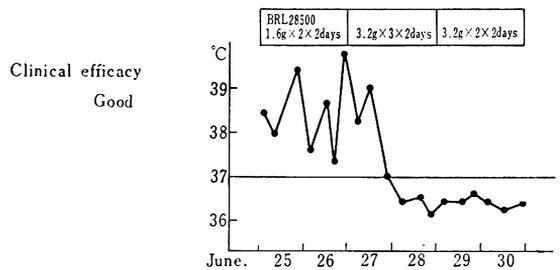
善されない場合を無効とした。

3. 臨床成績

1) 疾患別臨床効果

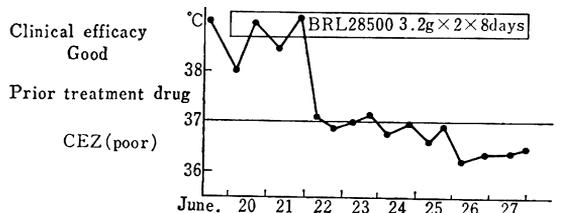
Table 18, 19 に示すように, 対象となった疾患は, 子宮内膜炎 4 例 (Case 1, 2, 3, 4), 子宮付属器炎 3 例 (Case 9, 10, 11), 子宮旁結合織炎 2 例 (Case 6, 7), 骨盤死腔炎 1 例 (Case 8), 産褥熱 1 例 (Case 5), 腹壁術創膿瘍 1 例 (Case 12) 合計 12 例である。投与方法および量は 1 回 1.6 g, 1 日 2 回静注または点滴静注を原則としたが, 一部症例では 1 回 3.2 g, 1 日 2~3 回点滴静注した。投与期間は 3~14 日間, 平均 6.5 日であり, 総投与量は 9.6~51.2 g, 平均 23.73 g であった。これらの臨床効果は, 子宮内膜炎 4 例中著効 1 例, 有効 3

Fig. 20 Case 5. M. S. Puerperal fever (25, F)



Isolates(uterine content) <i>S.aureus</i>	(-)
Lower abdominal pain	+
Hb(g/dl)	14.5
Ht(%)	42
WBC	14100
S-GOT	14
S-GPT	12
Al-P	9.9
BUN(mg/dl)	11.2
S-Cr(mg/dl)	0.8
CRP	6+
ESR	60

Fig. 21 Case 8. K. M. Inflammation of pelvic dead space (43, F)



Isolates(punctured content) (-)	<i>K.pneumoniae</i>
Lower abdominal pain	+
Hb(g/dl)	13.3
Ht(%)	41
WBC	11400
S-GOT	11
S-GPT	10
Al-P	10
BUN(mg/dl)	4.8
S-Cr(mg/dl)	7.0
CRP	5+

Fig. 19 Case 4. S. H. Endometritis (28, F)

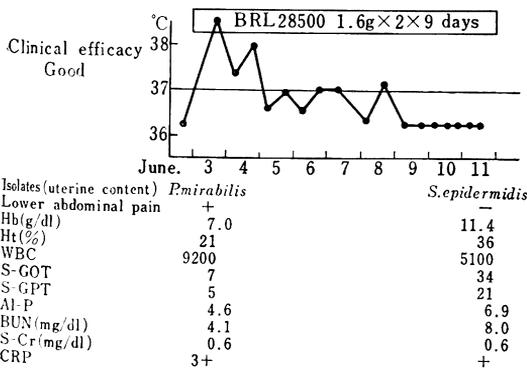


Fig. 22 Case 9. K. F. Adnexitis (18, F)

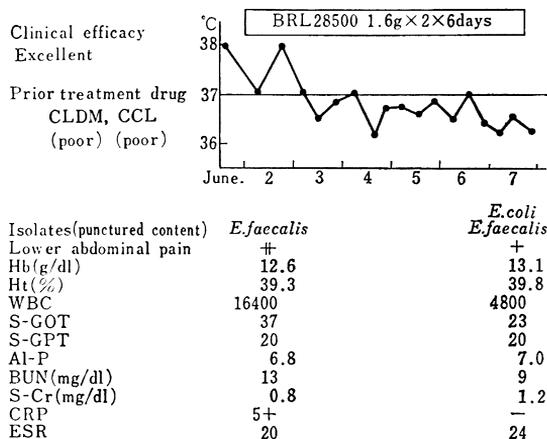
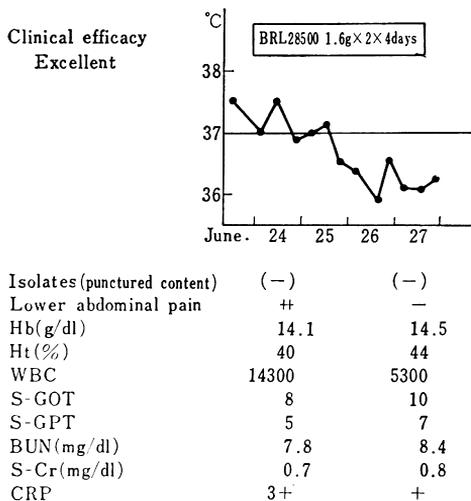


Fig. 23 Case 11. Y. N. Adnexitis (33, F)



例, 産褥熱有効1例, 子宮旁結合織炎2例中有効2例, 骨盤死腔炎有効1例, 付属器炎3例中著効2例, 有効1例, 腹壁術創膿瘍無効1例で, 12例中11例が有効以上であり, 有効率は92% (11/12)であった。

各疾患について簡述すると, 子宮内膜炎のうち Case 1, 2, 3 は妊娠中期中絶手術後2~3日に発熱等発病した症例で, Case 1 は *S. aureus*, *E. faecium* が検出され, 本剤 9.6 g の使用により, 臨床的には有効であったが, *S. aureus* は消失しなかった。Case 2 は, *E. coli* が検出されたが, 11.2 g の使用で著明に改善し, 菌も消失し, 著効と判定された。Case 3 は *E. coli* が検出され, 本剤 16 g 使用で臨床的には有効であったが, 菌は消失しなかった。Case 4 (Fig. 19) は, 流産後 18 日目に発症した症例で, *P. mirabilis* が検出され, 本剤 27.2 g 使用により症状は改善され有効であったが, 投与後検査では *S.*

*epidermidis* が検出され, 菌交代と判定された。Case 5 (Fig. 20) は産褥熱の症例で, 他剤投与によりいったん軽快退院したが1週間後再発して再入院し, 子宮内容より *S. aureus* が検出された。本剤 1.6 g を1日2回, 2日間投与したが, 下熱の傾向がないので3日目より1回 3.2 g に増量し, 1日3回投与したところ, 翌日より下熱し, 4日目よりは1日2回とし, 6日間使用し, 菌も消失し有効であった。Case 6, 7 はいずれも子宮全摘出術後8~9日目の症例で, Case 6 は amikacin (AMK), aztreonam (AZT) が投与されたが無効で, 本剤を使用し10日間の投与で症状が改善され, 菌も消失し有効であった。Case 7 は, 本剤 1.6 g の投与で有効であり, 菌も消失した。Case 8 (Fig. 21) は子宮癌術後の骨盤死腔炎で cefazolin (CEZ) 投与中であつたが, 39°C の発熱が続き無効で, 本剤を1回 3.2 g, 1日2回, 8日間投与し, 3日目より下熱し, 以後改善されて有効であった。細菌学的には治療前, 培養陰性で, 治療後は *K. pneumoniae* が検出され, 細菌学的効果は不明であった。付属器炎は Case 9 (Fig. 22), 10, 11 (Fig. 23) で, いずれも下腹痛, 圧痛, 付属器腫脹, 白血球増多が著明な症例であるが, 本剤 4~6日間, 11.2~17.6 g 投与により, 著明に症状が改善され, 著効2例 (Case 9, 11), 有効1例 (Case 10) の結果であった。Case 12 は子宮癌術後の腹壁術創に生じた膿瘍で無効であった。以上, 12例中11例 (92%) が有効であった (Table 19)。

## 2) 疾患別細菌学的効果 (Table 19)

前述のように, 12例中治療前に菌が検出できたのは9例で, 治療後は消失4例 (Case 2, 5, 6, 7), 菌交代2例 (Case 4, 9), 不変2例 (Case 1, 3), 不明1例 (Case 10) の結果で, 消失と菌交代を併せた菌消失率は75% (6/8)であった。

## 3) 分離菌別臨床効果 (Table 20)

表示のように治療前に菌が検出できたのは9例で, 単独菌感染が6例, 複数菌感染が3例であるが, これら症例はいずれも有効以上 (著効2例, 有効7例)であった。

## 4) 分離菌別細菌学的効果 (Table 20)

12例中治療前に菌が検出されたのは9例で, 単独菌感染では *S. aureus* 1例, *E. faecalis* 1例, *E. coli* 2例, *P. mirabilis* 1例, *Achromobacter* sp. 1例, 複数菌感染では, *S. aureus*+*E. faecium* 2例, *S. aureus*+*S. epidermidis* 1例であるが, 治療後は消失4例, 菌交代2例, 不変2例 (*E. coli* 1例, *S. aureus* 1例), 不明1例で, 菌消失率は75% (6/8)であった。

## 5) 副作用

本剤投与によるいわゆるアレルギー症状や胃腸症状等

Table 18 Clinical summary of cases treated with BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms before treatment	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) or Disc						$\beta$ lactamase	Treatment		Organisms after treatment	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect	Pretreatment (Effect)	
				BRL 28500		TIPC		TIPC + CVA2			Daily dose (g $\times$ times)	Days						Total (g)
				10 <sup>6</sup>	6.25	10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>									
1 T.A.	25 F	Endometritis	(Uterus) <i>S. aureus</i> <i>E. faecium</i>	6.25 50	12.5 50	6.25 50	3.13 50	1.56 50	1.56 50	—	1.6 $\times$ 2 3	9.6 I.V.	<i>S. aureus</i>	Good	Unchanged	—	BAPC (Poor)	
2 R.E.	23 F	Endometritis	(Uterus) <i>E. coli</i>	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	—	1.6 $\times$ 2 4	11.2 I.V.	—	Excellent	Eradicated	—	BAPC (Poor)	
3 K.T.	18 F	Endometritis	(Uterus) <i>E. coli</i>	ABPC (##)	CBPC (##)						1.6 $\times$ 2 5	16.0 I.V.	<i>E. coli</i>	Good	Unchanged	—	BAPC (Poor)	
4 S.H.	28 F	Endometritis (Abortion)	(Uterus) <i>P. mirabilis</i>	1.56	0.78	1.56	0.78	1.56	0.78	—	1.6 $\times$ 2 9	27.2 I.V.	<i>S. epidermidis</i>	Good	Replaced	—		
5 M.S.	25 F	Puerperal fever	(Uterus) <i>S. aureus</i>	BAPC (##)	CCL (##), CMX (##)						1.6 $\times$ 2 2 3.2 $\times$ 3 2 3.2 $\times$ 2	38.4 D.I.	—	Good	Eradicated	—		
6 M.K.	36 F	Parametritis	(Punctured content of Douglas) <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	CTM (+)	CEZ (+)						1.6 $\times$ 2 10	30.4 I.V.	—	Good	Eradicated	—	AMK AZT (Poor) (Poor)	
7 S.T.	41 F	Parametritis	(Punctured content of Douglas) <i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i>	25	25	50	50	50	50	—	1.6 $\times$ 2 5	16.0 I.V.	—	Good	Eradicated	—		
8 K.M.	43 F	Inflamma. of pelvic dead space (Uterine cervix cancer)	(Punctured content of Douglas) No growth								3.2 $\times$ 2 8	51.2 D.I.	<i>K. pneumoniae</i>	Good	Unknown	—	CEZ (Poor)	
9 K.F.	18 F	Adnexitis	(Punctured content of Douglas) <i>E. faecalis</i>	50	50	50	50	50	50	—	1.6 $\times$ 2 6	17.6 D.I.	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	Excellent	Replaced	—	CCL CLDM (Poor) (Poor)	
10 Y.K.	23 F	Adnexitis	(Punctured content of Douglas) <i>Achromobacter</i> sp.	ABPC (##)	CBPC (##)						1.6 $\times$ 2 4	12.8 I.V.	—	Good	Unknown	—		
11 Y.N.	33 F	Adnexitis	(Punctured content of Douglas) No growth								1.6 $\times$ 2 4	11.2 D.I.	—	Excellent	Unknown	—		
12 A.O.	67 F	Abdominal abscess (Uterine cervix cancer)	No growth								1.6 $\times$ 2 14	43.2 I.V.	—	Poor	Unknown	—	CPFX (Poor)	

Table 19 Clinical efficacy and bacteriological response on diagnosis

Diagnosis	Clinical efficacy				Efficacy rate(%)	Bacteriological response in organism isolated cases					Total cases
	Excellent	Good	Fair	Poor		Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown	
Endometritis	1	3			100 (4/4)	1		2	1	1	4
Puerperal fever		1			100 (1/1)	1					1
Parametritis		2			100 (2/2)	2					2
Inflammation of pelvic dead space		1			100 (1/1)						
Adnexitis	2	1			100 (3/3)				1	1	2
Abdominal abscess				1	0 (0/1)						
Total cases	3	8		1	92(11/12)	4	1	2	2	1	9

Bacteriological eradication rate : 75%(6/8)

Table 20 Clinical response and bacteriological response on isolated organisms

Organism	Clinical response				Bacteriological response					Total cases
	Excellent	Good	Fair	Poor	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown	
<i>S. aureus</i>		1			1					1
<i>E. faecalis</i>	1							1		1
<i>E. coli</i>	1	1			1	1				2
<i>P. mirabilis</i>		1					1			1
<i>Achromobacter</i> sp.		1							1	1
Polymicrobial infection		3			2		1			3
Total cases	2	7			4		2	2	1	9

Clinical efficacy rate : 100%(9/9)

Bacteriological eradication rate : 75%(6/8)

Table 21 Laboratory finding of BRL 28500

Case No. Name	Hemanalysis											Liver function					BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	CRP	ESR (lh)	
	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Stab. (%)	Seg. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Plate. ( $\times 10^4$ )	GOT (K.U.)	GPT (K.U.)	Al-P (K.A.U.)	T-Bil. (mg/dl)					
1	B	432	13.4	41.0	9,100	0	4	70	19	51	24	2	16.5	12	8	6.0	0.5	9.5	0.6	3+	23
T.A.	A	428	13.2	43.0	7,500	0	10	59	11	48	31	0	19.2	23	15	7.0	0.4	9.9	0.6	+	36
2	B	293	9.7	33.0	8,800	0	0	75	16	59	24	1	17.0	12	9	5.0	0.2	12.3	0.6	2+	25
R.E.	A	280	9.5	30.0	6,400	1	1	63	6	57	32	3	18.1	10	9	4.9	0.2	6.4	0.5	+	55
3	B	374	12.1	37.0	14,500	0	2	73	15	58	21	4	15.0	13	9	3.2	0.6	5.0	0.6	+	10
K.T.	A	393	12.9	40.0	5,900	1	3	67	9	58	27	2	16.0	17	18	3.7	0.5	4.5	0.5	-	13
4	B	213	7.0	21.0	9,200	0	0	79	7	72	21	0	15.6	7	5	4.6	0.2	4.1	0.6	3+	12
S.H.	A	350	11.4	36.0	5,100	0	3	54	5	52	36	4	21.2	34	21	6.9	0.8	8.0	0.6	+	22
5	B	505	14.5	42.0	14,100	0	0	73	7	66	23	4	16.8	14	12	9.9	0.3	11.2	0.8	6+	48
M.S.	A	479	13.6	41.0	7,000	0	2	58	4	54	38	2	18.2	18	16	10.8	0.4	12.8	1.1	+	20
6	B	383	11.6	40.0	8,100	1	4	61	6	55	32	2	22.9	12	15	5.2	0.8	10.9	0.7	+	35
M.K.	A	388	11.7	40.0	4,800	3	1	57	5	52	38	1	25.6	15	11	4.4	0.4	15.0	0.6	-	21
7	B	432	11.5	39.0	8,700	0	2	59	12	47	39	0	20.3	14	15	6.0	0.8	15.5	0.7	2+	48
S.T.	A	442	11.3	38.0	6,300	1	2	56	2	54	40	1	22.5	13	13	6.4	0.7	17.6	0.8	+	45
8	B	393	13.3	41.0	11,400	1	0	88	15	73	10	1	16.0	11	10	4.8	0.8	7.0	0.8	5+	20
K.M.	A	377	12.4	37.0	7,200	2	0	69	13	56	28	1	27.3	10	11	5.3	0.8	8.7	0.6	3+	30
9	B	406	12.6	39.3	16,400	0	1	75	9	66	22	2	44.8	37	20	6.8	1.0	13.0	0.8	5+	20
K.F.	A	428	13.1	39.8	4,800	1	3	65	7	58	27	4	32.6	23	20	7.0	0.5	9.0	1.2	-	24
10	B	423	14.1	44.0	10,000	1	3	70	8	62	23	3	16.5	10	7	5.2	0.8	13.1	0.8	+	20
Y.K.	A	453	15.1	47.0	7,200	2	6	60	3	57	31	1	20.4	13	9	4.4	0.5	17.1	0.6	-	5
11	B	425	14.1	40.0	14,300	0	0	82	10	72	15	3	25.0	8	5	/		7.8	0.7	3+	40
Y.N.	A	425	14.5	44.0	5,300	0	1	62	3	59	32	5	24.2	10	7			8.4	0.8	+	36
12	B	314	10.2	31.0	8,600	0	3	79	21	58	12	6	21.8	24	19	5.5	0.2	32.0	1.9	6+	124
A.O.	A	313	10.5	32.0	7,900	1	3	79	4	75	12	5	21.1	14	16	5.6	0.3	22.1	1.3	4+	125

B : Before A : After

の副作用は全くなく、血管痛等もなく、忍容性は良好であった。また、検査値異常症例もなかった (Table 21)。

#### 6) 総括

以上の臨床成績を総括すると、BRL 28500 は産婦人科の感染症に対し、臨床的、細菌学的効果が認められ、また副作用はないことが認められた。

### IV. 考 察

$\beta$ -lactam 剤の耐性機構としては、 $\beta$ -lactamase 産生菌の外膜の薬剤透過性の変化、murein transpeptidase の変化などが知られているが、実際には  $\beta$ -lactamase 産生が大部分をなしているとされている。現在、 $\beta$ -lactam 剤は抗生物質の主流をなしており、開発も盛んである。耐性菌に対する方策としては、 $\beta$ -lactamase に対して安定な薬剤の開発と、 $\beta$ -lactamase の作用を阻害する薬剤を  $\beta$ -lactam 剤と組み合わせる方法が案出され、開発が行われている。

CVA は 1974 年に英国ビーチャム社が開発した  $\beta$ -lactamase 阻害剤で、それ自体の抗菌力は弱い、 $\beta$ -lactamase に対して強い不可逆的阻害作用を持っているので、 $\beta$ -lactam 剤と併用すると、耐性菌の産生する  $\beta$ -lactamase を不活化して、 $\beta$ -lactam 剤の抗菌力を発揮させることができる<sup>1-4)</sup>。

属 BRL 28500 はこの理論によって開発された配合剤で、TIPC は penicillinase によって加水分解されるので、CVA の配合によってこの欠点を補い、 $\beta$ -lactamase 産生菌にも抗菌力を発揮し、結果的には TIPC 単独よりも広い抗菌スペクトルを持ち、抗菌力が強化されるので、複数菌感染などに対する効果は TIPC 単独よりも期待できる。これらの諸点について、第 33 回日本化学療法学会総会・新薬シンポジウムにおいて全国的共同研究の成果が検討され、その有用性が評価された<sup>5)</sup>。われわれもこのシンポジウムの一環として産婦人科領域で検討し、ここにその結果を得た。

第一の特徴を見出すべき抗菌力に関する検討成績では、シンポジウムの集計成績と同じ結果であった。すなわち、TIPC 単独よりも、TIPC に CVA を配合した方が抗菌力の増強、つまり低濃度で発育を阻止される株数が多くなることを見出された。これらの成績の中で、BRL 28500 は CVA と TIPC の比率が、CVA : TIPC = 1 : 15 となっているので、MIC 値の低濃度の領域では CVA 濃度が非常に低くなっており、CVA の効果を十分に発揮しているとはいえず、TIPC 単独との差は少ないが、CVA 2  $\mu$ g/ml または CVA 10  $\mu$ g/ml 配合では、その配合効果が大きく現われている。このことは開発の経緯において配合理由に説明されている通りであるが、われわれの成績もそれと一致している。

また、この成績は、本剤の吸収、分布、排泄、投与量と関連し、血清中または組織中濃度ひいては常用投与量、臨床効果 (特に、 $\beta$ -lactamase 産生菌による感染症に対する効果) と関連する。

本剤の吸収・排泄については、シンポジウムでの集計成績では、静脈内投与で速やかにピークに達し、TIPC の血中半減期は 1 時間前後、CVA はそれよりやや速く 0.5~0.9 時間程度である。そして Dose response が認められている。その濃度は投与量に相応するが、一般に TIPC 濃度は 1.6 g 投与で、大部分の病原菌の MIC<sub>90</sub> をカバーできる濃度が数時間にわたり得られるが、CVA 濃度は、前述の抗菌力の成績にみられるようにその阻害効果を充分発揮できる濃度、すなわち 2  $\mu$ g/ml 前後またはそれ以上の濃度を 2 時間前後保つためには、1.6 g 投与では、やや低濃度であり、難治性感染症もしくは高度の耐性菌感染症に対しては 3.2 g 投与が適量と考えられる。このことは、われわれが測定した生殖器組織中濃度や骨盤死腔液、羊水中濃度の成績にも示されており、組織移行性は良好であり、薬動学的解析による parameter にも表われているが、1 回 1.6 g 投与によって TIPC 濃度は多くの病原菌の MIC<sub>90</sub> をカバーできる濃度が組織中に保たれているが、CVA 濃度は、前述の 2  $\mu$ g/ml 前後の濃度を 2 時間前後保つにはやや低く、1 回 3.2 g 投与が必要と考えられた。

このことは、臨床成績にも反映しており、われわれの経験した症例は、中等症程度が多く、1 回 1.6 g 投与でもよく反応し、良い効果が得られたが、このうち産褥熱と骨盤死腔炎の症例は比較的重症であり、特に産褥熱の症例は、再発例で、*S. aureus* が検出され、1.6 g 1 日 2 回、2 日間投与で全く反応せず、3 日目より 1 回 3.2 g、1 日 3 回に増量したところ急速に反応して治癒に向い、有効であり、菌も消失したことは、前述の基礎的知見と一致するものであろうと考えられる。全般的臨床成績としては、シンポジウムでの集計成績で、1 日投与量別臨床効果は外科系では、6.4 g 投与群が有効率 83.6% (46/55) と、3.2 g 投与群の 72.2% (70/97) を上まわっているのが、このことと一致するのではないかと考えられる。

副作用については、シンポジウムでの集計では、2.5% (25/983) の発現率で、TIPC 単独、または他剤と比較しても高率ではなく、TIPC と CVA の配合によって副作用が多くなるとはみられず、われわれもこれを経験しなかった。しかし、他の  $\beta$ -lactam 剤同様の注意を要するものと考えられる。

### V. む す び

CVA と TIPC の 1 : 15 の配合剤である BRL 28500

について産婦人科領域で検討を行い、以下の結果を得た。

抗菌力試験では TIPC と CVA の配合効果が認められ、TIPC+CVA 2 または TIPC+CVA 10 の抗菌力が最も秀れていた。

吸収および組織移行は良好で、1回 1.6g 静注後、TIPC は 0.60 時間に最高 34.83  $\mu\text{g/g}$ 、CVA は 0.81 時間に最高 1.12  $\mu\text{g/g}$  の骨盤内性器組織内濃度が得られ、各々 0.60, 0.87 時間の半減期であった。また、骨盤死腔液中、臍帯血、羊水中へも良好な移行を認めた。

産婦人科的感染症に対し、1回 1.6g~3.2g、1日 2~3回、平均 6.5 日投与で、12 例中 11 例 (92%) に有効であり、75%(6/8) の細菌学的消失率を得た。副作用はなかった。

#### 文 献

- 1) BROWN, A. G.; D. BUTTERWORTH, M. COLE, G. HANSCOMB, J. D. HOOD, C. READING & G. N. ROLINSON : Naturally-occurring  $\beta$ -lactamase inhibitors with antibacterial activity. J. Antibiot. 29(6) : 668~669, 1976
- 2) READING, C. & M. COLE : Clavulanic acid : a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents Chemother. 11(5) : 852~857, 1977
- 3) PAISLEY, J. W. & J. A. WASHINGTON II : Combined activity of clavulanic acid and ticarcillin against ticarcillin-resistant, Gram-Negative bacilli. Antimicrob. Agents Chemother. 14(2) : 224~227, 1978
- 4) HUNTER, P. A.; K. COLEMAN, J. FISHER & D. TAYLOR : *In vitro* synergistic properties of clavulanic acid, with ampicillin, amoxycillin and ticarcillin. J. Antimicrob. Chemother. 6 : 455~470, 1980
- 5) 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin)。1985. 東京
- 6) 五島瑛智子, 小川正俊, 武藤弓子, 達彦二 :  $\beta$ -lactamase の産生機序と証明法。Medical Technology 10 (4) : 317~324, 1982
- 7) 中沢 久, 名倉好巳, 中平和男, R. HORTON : BRL 28500(Clavulanic acid-Ticarcillin) の体液中内濃度測定法。Chemotherapy 34(S-4) : 1986

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

NANKUN CHO

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Showa University

KANGO FUKUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology, International Goodwill Hospital

KATSUAKI KUNII

Department of Obstetrics and Gynecology, Kunii Hospital

BRL 28500, a formulation of ticarcillin (TIPC) plus clavulanic acid (CVA), a  $\beta$ -lactamase inhibitor (TIPC : CVA=15 : 1) was studied in the field of obstetrics and gynecology and the following results were obtained :

1. The antibacterial activities against clinical isolates of BRL 28500, TIPC, TIPC+2  $\mu$ g/ml CVA, TIPC+10  $\mu$ g/ml CVA, piperacillin and cefoperazone were measured and a synergistic effect of the combination of TIPC and CVA was recognized against almost all species of clinical isolates studied. This was particularly pronounced for TIPC+2  $\mu$ g/ml CVA and TIPC+10  $\mu$ g/ml CVA demonstrating the marked potentiating effect of CVA on the antibacterial activity of TIPC.

2. Concentrations of TIPC and CVA in uterine arterial sera, intra pelvic organ tissues, pelvic dead space exudate, umbilical cord blood and amniotic fluid were determined following i.v. bolus administration of 1.6 g BRL 28500. Penetration of the drug was found to be good in these tissues, with peak levels of TIPC of 34.8  $\mu$ g/g 0.6 hours after administration, and of CVA of 1.1  $\mu$ g/g at 0.81 hours after administration.

3. BRL 28500 was administered to 12 patients with obstetric and gynecological infections at doses of 1.6~3.2 g, 2~3 times daily with an average duration of treatment of 6.5 days and a mean dosage of 23.73 g. The clinical response was effective in 11 of the 12 cases (92%). The bacteriological response was 75% (6/8). No side effects were observed.

These findings suggested that BRL 28500 would be useful in the treatment of obstetric and gynecological infections.