

産婦人科領域における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的・臨床的検討

高瀬善次郎・藤原道久・三好敏裕
 中山雅人・河本義之・白藤博子
 川崎医科大学産婦人科学教室

Ticarcillin (TIPC) と β -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) を 15:1 の割合で配合した抗生物質 BRL 28500 について産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を行い、次のような結果を得た。

1) BRL 28500 の MIC 分布の peak 値 (10^8 cells/ml 接種時) は, *S. aureus* では 1.56 μ g/ml, *E. coli* および *P. vulgaris* では 3.13 μ g/ml, *P. mirabilis* では 0.78 μ g/ml, *K. pneumoniae* および *S. marcescens* では 6.25 μ g/ml, *P. aeruginosa* では 25 μ g/ml であった。

2) 母体に BRL 28500 を 1.6 g 静注した際の母体血清中濃度は, 12 分後に TIPC 148.90 μ g/ml, 16 分後に CVA 7.09 μ g/ml の peak 値を示した。また, 臍帯血清中濃度は, 16 分後に TIPC 33.20 μ g/ml, 12 分後に CVA 2.76 μ g/ml の peak 値を示した。羊水中濃度は, TIPC および CVA とともに 6 時間 25 分後にそれぞれ 22.43 μ g/ml, 1.55 μ g/ml の peak 値を示した。また, 母乳中移行濃度は, TIPC および CVA は 1~6 時間で全例測定限界値以下であった。

3) 臨床的には産褥熱, 骨盤死腔炎, 骨盤腹膜炎, 腎盂腎炎各 1 例の計 4 例に BRL 28500 1 日 1.6 g \times 2 回, one-shot 静注または点滴静注で 7~13 日間投与し, 全例有効であった。本剤投与によると思われる副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

BRL 28500 は Ticarcillin (TIPC) に英国ビーチャム社で開発された β -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) を 15:1 の割合で配合した注射用抗生物質であり, β -lactamase 産生菌に対して TIPC 単独よりも抗菌力が優れていることが知られている¹⁾。

今回, 本剤について産婦人科領域での基礎的・臨床的検討を行い, いささかの知見を得たので報告する。

I. 材料と方法

1. 抗菌力

当教室保存の臨床分離株, *S. aureus* 50 株, *E. coli* 50 株, *K. pneumoniae* 50 株, *P. mirabilis* 50 株, *P. vulgaris* 25 株, *S. marcescens* 50 株, *P. aeruginosa* 50 株の計 325 株について, 日本化学療法学会標準法に従い, 寒天平板希釈法で最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。なお接種菌量は 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml とした²⁾。また, 同時に TIPC および piperacillin (PIPC) の MIC を測定し, 比較検討した。

2. 各種移行濃度

母体に BRL 28500 を 1.6 g one-shot 静注した際の母体血清, 臍帯血清, 羊水および母乳への移行を TIPC, CVA それぞれについて検討した。

濃度測定は明治製菓(株)薬品開発研究所に依頼し,

TIPC は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10701 を検定菌とする agar well 法で行い, 培地には antibiotic medium No. 2 を用い, CVA は *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とする薄層カップ法で行い, 培地には nutrient agar を用いた。また, 標準曲線の作製には 0.1 M citrate buffer (pH 6.5) を用いた。なお, 測定限界値は TIPC, CVA それぞれ 0.78, 0.078 μ g/ml である。

3. 臨床

昭和 58 年 12 月から昭和 59 年 6 月までの間に当科に入院した患者 4 名で, 年齢は 27~45 歳にわたっている。

対象疾患は産褥熱, 骨盤死腔炎, 骨盤腹膜炎および腎盂腎炎各 1 例の計 4 例であった。

投与方法は BRL 28500 1 回 1.6 g を 1 日 2 回, 7~13 日間 one-shot 静注または点滴静注した。なお, one-shot 静注は生理食塩液 20 ml に溶解して 5 分間で, 点滴静注は生理食塩液 100 ml または 500 ml, あるいは 5% glucose 500 ml に溶解し 60 分間点滴とした。

II. 成績

1. 抗菌力

臨床分離株の感受性分布を Fig. 1~7 に示した。

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* (50 strains)

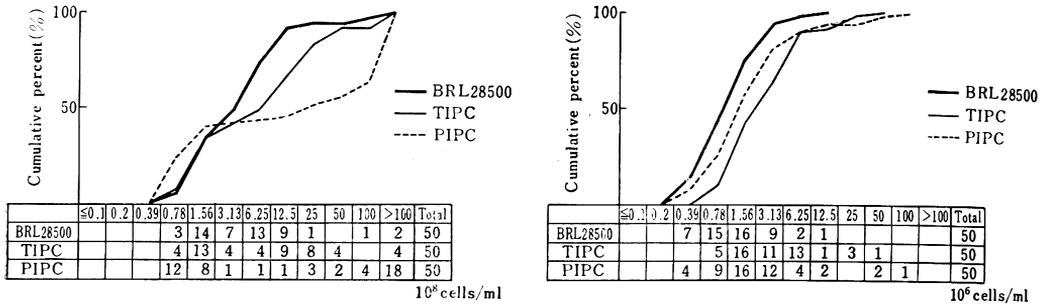


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (50 strains)

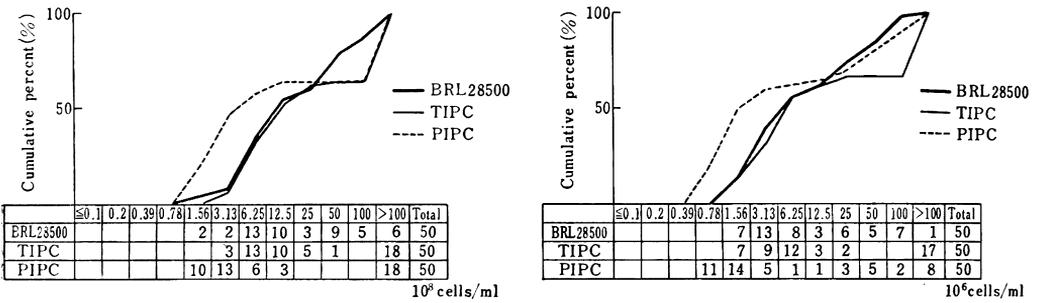


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* (50 strains)

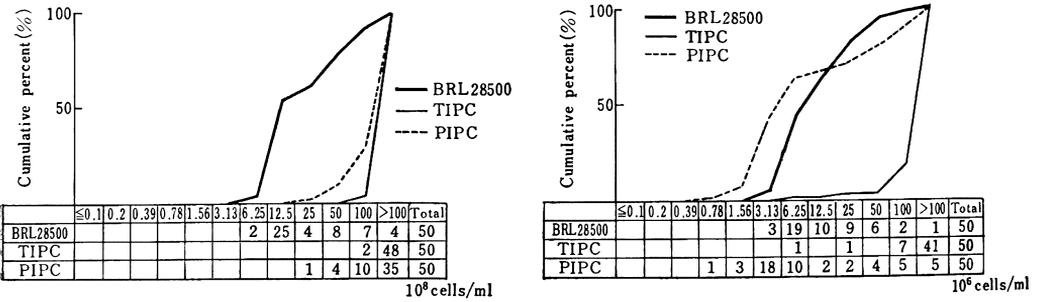


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* (50 strains)

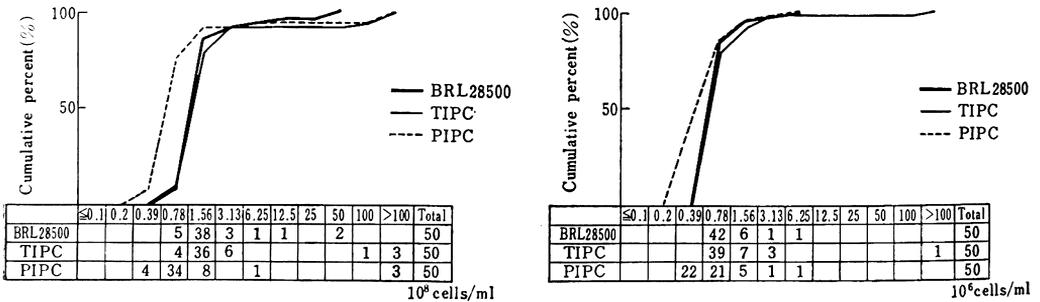


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* (25 strains)

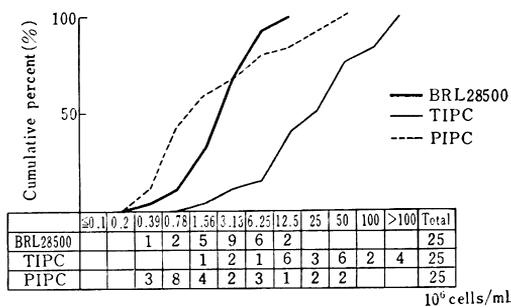
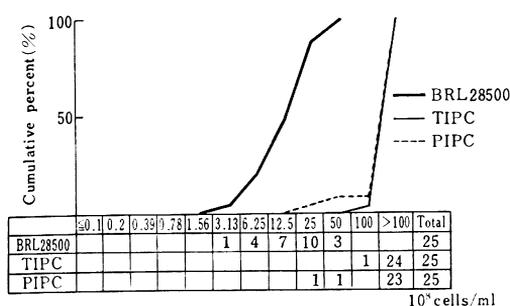


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* (50 strains)

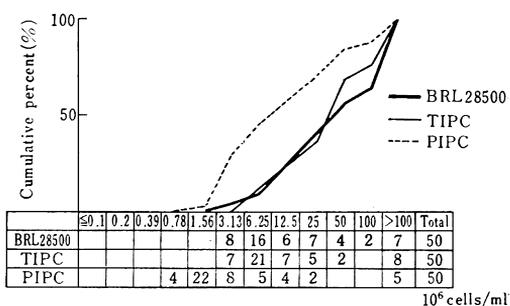
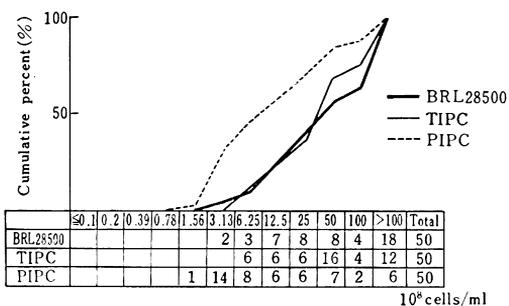
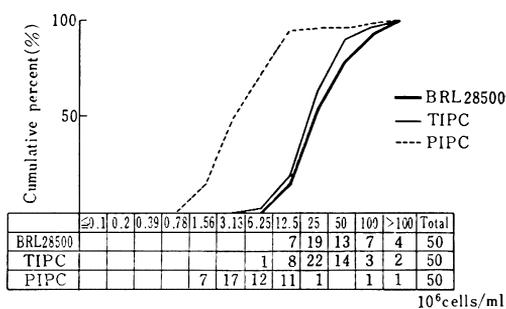
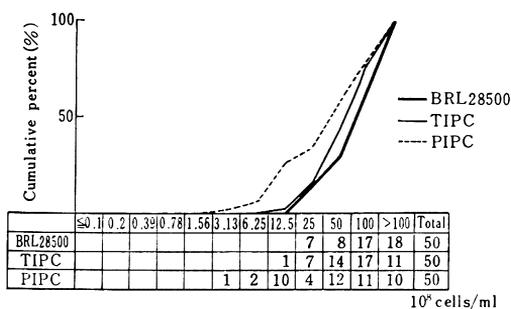


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (50 strains)



S. aureus に対する MIC 分布の peak 値は 10⁸ cells/ml 接種時で、BRL 28500 および TIPC はともに 1.56 µg/ml、PIPC は 100 µg/ml 以上であり、10⁶ cells/ml 接種時には 3 剤ともに 1.56 µg/ml であった。

E. coli に対する MIC 分布の peak 値は、10⁸ cells/ml 接種時では、BRL 28500 6.25 µg/ml、TIPC および PIPC はともに 100 µg/ml 以上であり、10⁶ cells/ml 接種時には BRL 28500 は 3.13 µg/ml、TIPC は 100 µg/ml 以上、PIPC は 1.56 µg/ml であった。

K. pneumoniae に対する MIC 分布の peak 値は 10⁸ cells/ml 接種時では、BRL 28500 12.5 µg/ml、TIPC および PIPC は 100 µg/ml 以上であり、10⁶ cells/ml 接種

時では、BRL 28500 6.25 µg/ml、TIPC 100 µg/ml 以上、PIPC は 3.13 µg/ml であった。

P. mirabilis に対する MIC 分布の peak 値は 10⁶ cells/ml 接種時では、BRL 28500 および TIPC では 1.56 µg/ml、PIPC は 0.78 µg/ml であり、10⁶ cells/ml 接種時で、BRL 28500 および TIPC が 0.78 µg/ml、PIPC が 0.39 µg/ml であった。

P. vulgaris に対する MIC 分布の peak 値は 10⁶ cells/ml 接種時では、BRL 28500 は 25 µg/ml、TIPC および PIPC はともに 100 µg/ml 以上であり、10⁶ cells/ml 接種時で、BRL 28500 は 3.13 µg/ml、TIPC は 12.5~50 µg/ml、PIPC は 0.78 µg/ml であった。

S. marcescens に対する MIC 分布の peak 値は 10^8 cells/ml 接種時では, BRL 28500, TIPC, PIPC それぞれ $100 \mu\text{g/ml}$ 以上, $50 \mu\text{g/ml}$, $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり, 10^6 cells/ml 接種時では, BRL 28500 および TIPC はともに $6.25 \mu\text{g/ml}$, PIPC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。

P. aeruginosa に対する MIC 分布の peak 値は 10^8 cells/ml 接種時では, BRL 28500, TIPC, PIPC それぞれ $100 \mu\text{g/ml}$ 以上, $100 \mu\text{g/ml}$, $50 \mu\text{g/ml}$ であり, 10^6 cells/ml 接種時では, BRL 28500 および TIPC はともに $25 \mu\text{g/ml}$ で, PIPC は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。

2. 各種移行濃度

母体に BRL 28500 1.6 g を one-shot 静注後 12 分～8 時間 24 分後の 18 例について, TIPC および CVA の各種移行濃度の成績を Table 1 に示した。また, 各時間帯における数値にはバラツキがみられるので, 近似時間帯での平均値をとりグラフ化したものを Fig. 8 および Fig. 9 に示した。

母体血清中濃度は, 12 分後に TIPC $148.90 \mu\text{g/ml}$,

16 分後に CVA $7.09 \mu\text{g/ml}$ の peak 値となり, 以後漸減傾向を示し, 6 時間 25 分後にはそれぞれ測定限界値以下となった。

臍帯血清中濃度は, 16 分後に TIPC $33.20 \mu\text{g/ml}$, 12 分後に CVA $2.76 \mu\text{g/ml}$ の peak 値となり, 以後漸減傾向を示し, 6 時間 25 分後にはそれぞれ測定限界値以下になった。

羊水中濃度は 1 時間 16 分後には TIPC $0.95 \mu\text{g/ml}$, CVA $0.38 \mu\text{g/ml}$ となり以後漸増し, 6 時間 25 分後にはそれぞれ $22.43 \mu\text{g/ml}$ および $1.55 \mu\text{g/ml}$ の peak 値となり, 8 時間 24 分後にはそれぞれ $10.04 \mu\text{g/ml}$ および $0.10 \mu\text{g/ml}$ となった。

母乳中移行濃度を Table 2 に示した。TIPC および CVA は 1～6 時間の間でいずれも測定限界値以下であった。

3. 臨床成績

産婦人科領域における感染症 4 例に本剤を投与した成績を Table 3 に示した。

Table 1 Transference to maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid of TIPC and CVA after intravenous administration of BRL 28500 1.6g (μg/ml)

Case No.	Time	Maternal serum				Umbilical cord serum				Amniotic fluid			
		TIPC		CVA		TIPC		CVA		TIPC		CVA	
		Conc.	Mean	Conc.	Mean	Conc.	Mean	Conc.	Mean	Conc.	Mean	Conc.	Mean
1	12'	148.90		6.57		24.28		2.76					
2	15'		128.73		6.35	19.90	24.78	1.96	2.25	0		0	
3	16'	126.48		7.09		33.20		2.53		0	0	0	0
4	17'	110.81		5.40		21.72		1.75		0		0	
5	23'	48.00		1.75		24.08		1.44		0		0.21	
2	29'	70.97		3.35						0			0.16
6	29'	88.92	74.51	4.15	3.18	23.03	25.54	1.89	1.69	0		0	
7	30'	95.18		3.24		32.98		1.81		0		0.28	
8	30'	69.47		3.40		22.07		1.60					
9	44'	53.70		2.85						0		0	
10	1'10'	39.63		1.98		26.27		1.57		0		0.26	
11	1'15'	30.15	29.65	1.61	1.52	16.65	18.31	1.25	1.20		0.48		0.32
12	1'16'	19.17		0.96		12.02		0.79		0.95		0.38	
13	2'33'	6.98		0.36		9.92		0.63		4.96		0.42	
14	2'56'	7.35		0.47		12.33		0.58		9.66		0.88	
15	3'25'	2.28		0.22		5.55		0.33		15.48		1.34	
16	4'13'	6.23		0.29		7.72		0.28					
17	6'25'	0		0		0		0		22.43		1.55	
18	8'24'	0		0		0		0		10.04		0.10	

Table 3 Clinical effects of BRL 28500

Case No.	Age	Wt (kg)	Diagnosis	Organism	Sensitivity	Administration			Clinical effect	Side effect	Remarks
						Daily dose (g)	Route	Duration (days)			
1	27	52.5	Puerperal fever			1.6×2	I.V.	7	(+)	(-)	WBC : 9,000→4,900 ESR : 51mm/hr.→18 CRP : 3.6 mg/dl→0.6
2	35	48.0	Infection of pelvic dead space (Post op. cervical ca)			1.6×2	D.I.	13	(+)	(-)	WBC : 8,800→4,700 ESR : 84mm/hr.→64 CRP : 6.5 mg/dl→0.3↓
3	42	44.0	Pelvic peritonitis			1.6×2	D.I.	7	(+)	(-)	WBC : 8,400→4,000 ESR : 80mm/hr.→21 CRP : 9.0 mg/dl→0.3↓
4	45	43.0	Pyelonephritis (Post op. myoma ut)	<i>E. coli</i>	ABPC SBPC PIPC (##) (##) (##) CEZ CMZ FOM (##) (##) (##)	1.6×2	D.I.	8	(+)	(-)	WBC : 12,600→5,200 CRP : 9.0 mg/dl→2.5 Colony count 10 ⁵ ↑→0

Table 4 Laboratory findings before and after injection of BRL 28500

Case No.	B or A	Hematology										Liver function			Renal function		
		RBC (×10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	WBC fraction (%)					Plate. (×10 ⁶ /mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	
1	B	389	12.1	35.9	9,400	0	1	17	63	17	2	22.2	9	8	86	10	0.6
	A	415	12.6	38.2	4,900	(1)	(0)	(15)	(62)	(22)	(0)	34.2	-	-	-	-	-
2	B	241	7.1	21.3	8,800	4	0	1	79	13	3	30.1	15	14	38	13	0.7
	A	271	7.7	24.5	4,700	0	1	1	59	33	2	52.3	13	20	38	5	0.5
3	B	411	10.7	32.4	8,400	1	0	9	78	11	1	38.1	11	9	39	13	0.7
	A	359	9.3	28.5	4,000	3	0	5	49	41	2	25.2	18	23	30	14	0.7
4	B	390	9.4	29.4	12,600	2	1	18	66	6	7	36.1	7	9	48	10	0.6
	A	350	8.3	26.7	5,200	11	1	9	53	21	5	35.2	12	12	46	7	0.6

B : Before, A : After () : during administration

TIPC より優れており、このことは3菌種の産生する β -lactamase を CVA が阻止しているものと考えられる。また、*P. mirabilis*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* ではそれぞれ 0.78, 6.25, 25 $\mu\text{g/ml}$ であり、TIPC と同程度であった。PIPC は 10^8 cells/ml 接種時には優れた抗菌力を示したが、 10^8 cells/ml 接種時では *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* および *P. vulgaris* に対して MIC 分布の peak 値は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、接種菌量による差が大きかった。

体内移行では、母体に BRL 28500 を 1.6 g one-shot 静注した際の母体血清中濃度は 12 分後に TIPC 148.90 $\mu\text{g/ml}$, 16 分後に CVA 7.09 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値を示し、臍帯血清中濃度は 16 分後に TIPC 33.20 $\mu\text{g/ml}$, 12 分後に CVA 2.76 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値を示し、TIPC および CVA はそれぞれ母体血清中濃度の peak 値の約 22%, 約 39% であった。また、羊水中濃度は 6 時間 25 分後に TIPC 22.43 $\mu\text{g/ml}$, CVA 1.55 $\mu\text{g/ml}$ で、それぞれ母体血清中濃度の peak 値の約 15%, 約 22% であった。一方、母乳中移行濃度は 1~6 時間で TIPC および CVA はいずれも測定限界値以下であり、量的には新生児への影響はないものと思われる。

臨床では産褥熱、骨盤死腔炎、骨盤腹膜炎、腎盂腎炎各 1 例の計 4 例に本剤を使用し、全例有効であった。なお、症例 1 では CTX 1 日 2g, 5 日間、症例 2 では CTZ 1 日 4g, 6 日間、症例 3 では HBK 1 日 150 mg, 5 日間の前投薬があった。細菌学的には腎盂腎炎よ

り *E. coli* が検出され、本剤投与により消失したが、 β -lactamase の産生の有無は不明である。

本剤投与によると思われる副作用は認められなかった。また、臨床検査値の異常として、症例 2 で血小板の軽度上昇および本剤投与中の GOP, GPT の上昇 (GOT 15→104→13, GPT 14→90→20) が認められたが、前投薬があるために本剤との関係は不明とした。また、症例 4 で好酸球の軽度増多を認めたが、投与中止 4 日後も異常値であり、その後の検査がなされていないので、本剤との関係は不明とした。

以上少数例ではあるが産婦人科領域における BRL 28500 の基礎的・臨床的検討の知見を報告した。CVA により TIPC 耐性菌に対する抗菌力を増強し、TIPC の臨床的な利用価値を拡大するという点で有用であると思われる。

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) 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 (1): 76~79, 1981
- 3) 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
- 4) 高瀬善次郎, 白藤博子, 内田昌宏：産婦人科領域における BRL 25000 (Clavulanic acid Amoxicillin) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 30 (S-2): 579~586, 1982

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

ZENJIRO TAKASE, MICHIHISA FUJIWARA, TOSHIHIRO MIYOSHI,
MASATO NAKAYAMA, YOSHIYUKI KOHMOTO and HIROKO SHIRAFUJI
Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School

BRL 28500, a new compound comprising ticarcillin (TIPC) and clavulanic acid (CVA) was studied fundamentally and clinically in the field of obstetrics and gynecology, and following results were obtained.

1) In the study of MICs of BRL 28500, the peak of MIC for *S. aureus* (10^6 cells/ml) was 1.56 $\mu\text{g/ml}$, the peak of MICs for *E. coli* and *P. vulgaris* were 3.13 $\mu\text{g/ml}$, the peak of MIC for *P. mirabilis* was 0.78 $\mu\text{g/ml}$, and the peak of MICs for *K. pneumoniae* and *S. marcescens* were 6.25 $\mu\text{g/ml}$. The peak of MIC for *P. aeruginosa* was 25 $\mu\text{g/ml}$.

2) When mothers were injected with 1.6 g of BRL 28500 intravenous injection, the maximum levels of TIPC and CVA in the maternal serum were 148.90 $\mu\text{g/ml}$ after 12 minutes, 7.09 $\mu\text{g/ml}$ after 16 minutes respectively, and the maximum levels of TIPC and CVA in the umbilical cord serum were 33.20 $\mu\text{g/ml}$ after 16 minutes, 2.76 $\mu\text{g/ml}$ after 12 minutes respectively. The maximum levels of TIPC and CVA in amniotic fluid were 22.43 $\mu\text{g/ml}$, 1.55 $\mu\text{g/ml}$ respectively after 6 hours 25 minutes. The levels of BRL 28500 in mother's milk, TIPC and CVA were not detected.

3) In the clinical study, BRL 28500 was injected with 1.6 g twice a day for 7~13 days to 4 cases comprising 1 with puerperal fever, 1 with infection of pelvic dead space, 1 with pelvic peritonitis and 1 with pyelonephritis, and the clinical response were good in 4 cases. Side effect and abnormal clinical laboratory data due to BRL 28500 was not observed in all cases.