

形成外科領域における BRL 28500 の基礎的・臨床的検討

本間賢一・吉田哲憲・大浦武彦

北海道大学形成外科

菅野弘之・本田耕一

形成外科メモリアル病院

BRL 28500 は β -lactamase 阻害剤である clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の割合で配合した注射用抗生物質である。本剤の皮膚内濃度, 抗菌力, 臨床効果などを検討し以下の成績を得た。

全身麻酔下に植皮術を受けた患者に, BRL 28500 1.6 g を one shot で静注した後の TIPC, CVA の皮膚内濃度は, 血中濃度が 30 分値にピークを有したのに対して, 1 時間値にピークがあり, それぞれ $20.6 \pm 6.07 \mu\text{g/g}$, $1.30 \pm 0.55 \mu\text{g/g}$ に達し, 以後 1.23 時間, 1.17 時間の $T_{1/2}$ をもって減少した。皮膚への移行は TIPC で血中濃度の 29%, CVA で 39% と良好であった。

臨床分離の *S. aureus* 106 株のうち 88.7% は β -lactamase 産生株で, TIPC, PIPC には高度耐性株が存在したが, BRL 28500 は TIPC に対して 2 段階, PIPC に対して 2~4 段階強い抗菌活性を示した。 β -lactamase 産生 94 株中 77 株 (81.9%) が TIPC に対して $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示したが, CVA を配合した BRL 28500 に対しては約 2 段階小さい値の MIC となった。

術後潰瘍 4 例, 熱傷潰瘍 3 例, II 度熱傷 2 例, 化膿性汗腺炎 2 例, 難治性瘻孔 2 例, 術後膿瘍 1 例, 肺梗塞に伴う呼吸器感染症 1 例, 下顎骨骨髓炎 1 例, 褥瘡 1 例の計 17 例に BRL 28500 を 3~21 日 (平均 8.2 日), 総投与量 8.0~124.8 g (平均 29.6 g) を投与した。判定不能の 1 例を除いた 16 例中, 著効 2 例 (12.5%), 有効 13 例 (81.3%), 無効 1 例 (6.2%) で有効率は 93.8% であった。

副作用として投与前に肝機能障害を有した 1 例に GOT, GPT の一時的上昇を認めたが, 投与中止後 4 日目に正常値となった。その他には重篤な副作用は認めなかった。

BRL 28500 は英国 Beecham 社で開発された, *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 の産生する β -lactamase 阻害剤である clavulanic acid (CVA) と広域ペニシリン系抗生物質である ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の割合で配合した注射用抗生物質である。本剤は CVA が β -lactamase と不可逆的に結合して, その活性を阻害する働きがあり, CVA と TIPC との配合により β -lactam 系抗生剤に耐性の諸菌に対しても抗菌力を有することを特徴としている。

今回, われわれは, BRL 28500 に対して形成外科・外科・皮膚科領域で問題となる皮膚組織への移行および臨床分離菌に対する抗菌力の測定を行うとともに, 形成外科領域の感染症 17 例に対する臨床効果の検討を行ったので, 以下にその成績を報告する。

I. 皮膚組織への移行

1) 対象

北海道大学形成外科で全身麻酔下に植皮術を受けた

体重 47.9 kg~70.5 kg の成人患者で, 術前の肝機能, 腎機能などの検査で異常を認めなかった 5 例を対象とした。

2) 方法

術中に BRL 28500 1.6 g を one shot で静注し, 投与後 30 分, 1 時間, 2 時間, 3 時間に採血と鼠径部における全層皮膚の採取を行った。血液は血清分離後, 皮膚は採取後血液を軽くふきとり, 直ちに -70°C で凍結保存し, 2 週間以内に濃度測定を行った。皮膚は解凍後, 重量測定を行い, 鋏で細切したのち 0.1 M citrate buffer (pH 6.5) で約 5 倍に希釈し, 冷却しながら polytron homogenizer により homogenize し, 遠心分離 (10,000 rpm, 15 min.) によって得られた上清を検体とした。薬剤濃度測定は薄層カップ法により行い, 検定菌は TIPC に対しては *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10701 株を, CVA に対しては *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 株を用いた。標準曲線の作成に当り, 血中濃度測

定にはヒト血清を、皮膚内濃度測定には 0.1 M citrate buffer (pH 6.5) を用いた。

3) 結果

BRL 28500 1.6 g を one shot 静注後の TIPC の血中

濃度と皮膚内濃度を Fig. 1, Table 1 に、CVA の血中濃度と皮膚内濃度を Fig. 2, Table 2 に示した。TIPC の血中濃度は投与後 30 分にピークを示し、皮膚内濃度は投与後 1 時間にピークがみられ、5 例の平均値で血中濃

Fig. 1 Concentrations of TIPC after BRL 28500 1.6 g i. v. administration (n=5)

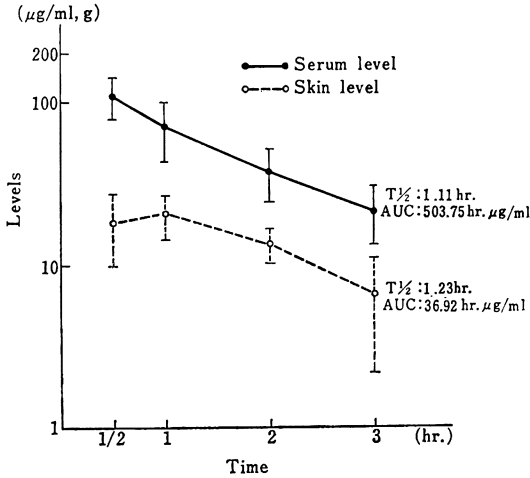


Fig. 2 Concentrations of CVA after BRL 28500 1.6 g i. v. administration (n=5)

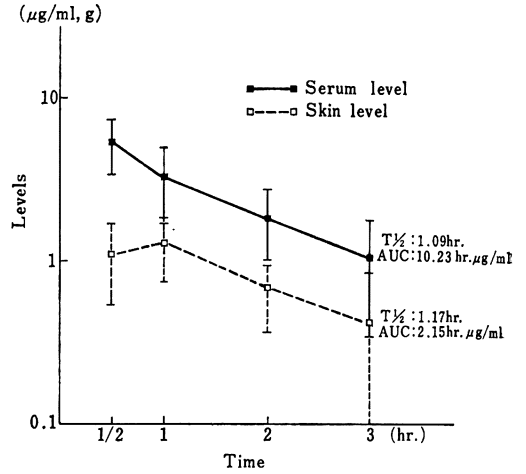


Table 1 Concentrations of TIPC after BRL 28500 1.6g i.v. administration

Case				Serum levels (µg/ml)				Skin levels (µg/g)			
No.	Age (yrs)	Sex	B.W. (kg)	0.5 hr.	1 hr.	2 hr.	3 hr.	0.5 hr.	1 hr.	2 hr.	3 hr.
1	55	F	48	130.59	79.08	33.94	20.17	10.29	21.80	16.55	6.28
2	77	F	51.5	149.66	114.28	60.80	36.19	21.63	28.98	15.52	14.15
3	59	F	65.2	100.72	52.73	36.05	20.00	26.45	20.16	11.44	5.89
4	43	M	70.5	96.01	63.79	32.19	16.62	26.29	20.17	15.42	3.67
5	60	M	47.9	70.91	44.07	25.96	15.30	8.43	11.91	8.60	3.03
Mean	58.8		56.6	109.58	70.79	37.79	21.66	18.62	20.60	13.51	6.60
S.D.				±30.85	±27.61	±13.40	±8.40	±8.70	±6.07	±3.37	±4.44

Table 2 Concentrations of CVA after BRL 28500 1.6g i.v. administration

Case				Serum levels (µg/ml)				Skin levels (µg/g)			
No.	Age (yrs)	Sex	B.W. (kg)	0.5 hr.	1 hr.	2 hr.	3 hr.	0.5 hr.	1 hr.	2 hr.	3 hr.
1	55	F	48	7.25	4.10	1.99	1.19	0.77	1.37	0.87	0.39
2	77	F	51.5	7.84	5.80	3.41	2.25	1.38	1.95	1.16	1.15
3	59	F	65.2	4.87	1.69	1.19	0.43	1.85	1.18	0.53	0.38
4	43	M	70.5	3.99	2.57	1.25	0.59	1.18	1.53	0.53	0.19
5	60	M	47.9	3.23	2.48	1.46	0.89	0.36	0.46	0.37	—
Mean	58.8		56.6	5.44	3.33	1.86	1.07	1.11	1.30	0.69	0.42
S.D.				±2.02	±1.63	±0.92	±0.72	±0.57	±0.55	±0.32	±0.44

- : Not detectable

度で109.58 $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚内濃度で20.6 $\mu\text{g/g}$ という値を示した。皮膚内濃度がピークを示した投与1時間後ではTIPCの皮膚内濃度は血中濃度の29%であった。TIPCの血中半減期は1.1時間、皮膚内濃度の半減期は1.23時間であった。

CVAの血中および皮膚内濃度はTIPCと同様に、血中濃度のピークは投与後30分に、皮膚内濃度のピークは投与後1時間にみられ、ピーク値は5例の平均値で血中濃度は5.44 $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚内濃度は1.30 $\mu\text{g/g}$ であった。CVAの血中半減期は1.09時間、皮膚内濃度の半減期は1.17時間であった。皮膚内濃度がピークに達する投与1時間後のCVAの皮膚内濃度は血中濃度の39%であった。

II. 抗 菌 力

1) 測定方法

昭和59年5月より昭和60年5月までの間に、北海道大学形成外科および形成外科メモリアル病院の入院患者から分離された *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 106株について日本化学療法学会標準法に従ってBRL 28500の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。同時にTIPC, TIPC+CVA 2.0 $\mu\text{g/ml}$, piperacilin (PIPC), methicillin (DMPPC)に対するMICも併せて測定し、比較検討した。接種菌量は 10^6 cells/mlおよび 10^8 cells/mlで行った。また、同分離菌の β -lactamase産生能の有無をnitrocefin法¹⁾により測定した。

2) 結果

S. aureus 106株のうち、 β -lactamase産生株は94株で88.7%、非産生株は12株で11.3%であった。*S. aureus* 106株の全株と β -lactamase産生94株について、BRL 28500, TIPC, TIPC+CVA 2.0 $\mu\text{g/ml}$, PIPC, DMPPCに対する感受性累積分布をFig. 3~6に示し、 β -lactamase産生94株について、BRL 28500とTIPC,

PIPCの感受性相関をFig. 7~10に示した。

S. aureus 全体に対するBRL 28500のMIC分布は 10^6 cells/ml接種において1.56~200 $\mu\text{g/ml}$ と広範囲に分布したが、その78%は50 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布しTIPC, PIPCに比較して約2段階、DMPPCに比較

Fig. 4 Sensitivity distribution of isolated *S. aureus*, 106 strains (10^8 cells/ml)

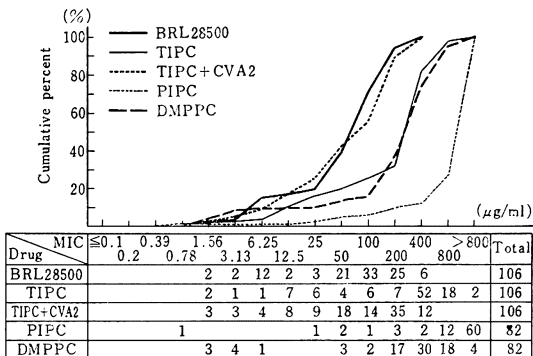


Fig. 5 Sensitivity distribution of isolated *S. aureus*, 94 strains (10^6 cells/ml), β -lactamase producer

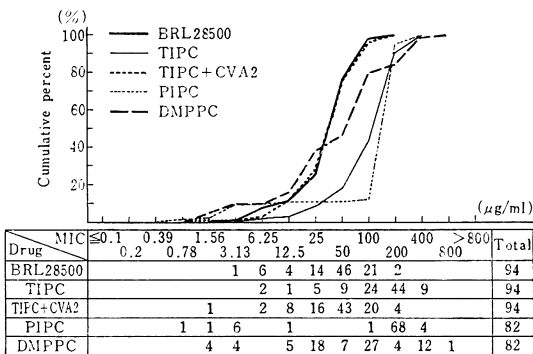


Fig. 6 Sensitivity distribution of isolated *S. aureus*, 94 strains (10^6 cells/ml), β -lactamase producer

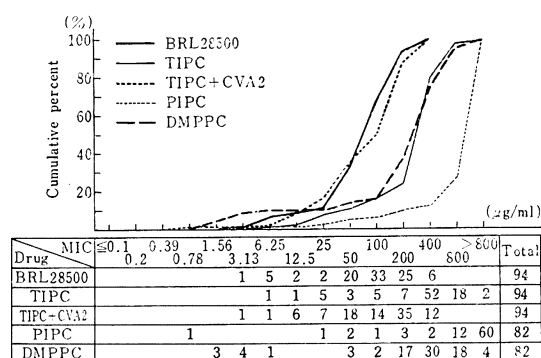


Fig. 3 Sensitivity distribution of isolated *S. aureus*, 106 strains (10^8 cells/ml)

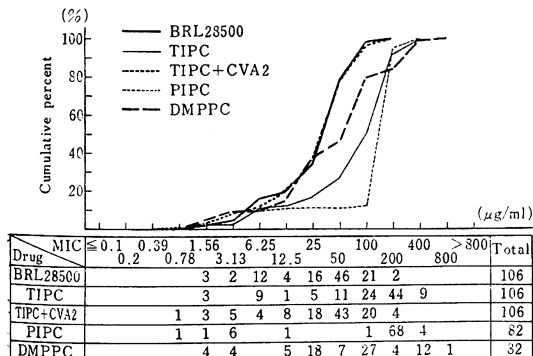


Fig. 7 Cross sensitivity of TIPC and BRL 28500 *S. aureus* (94 strains), β -lactamase producer

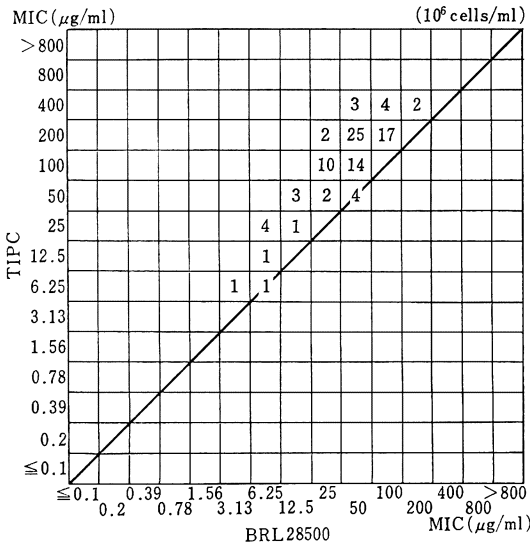
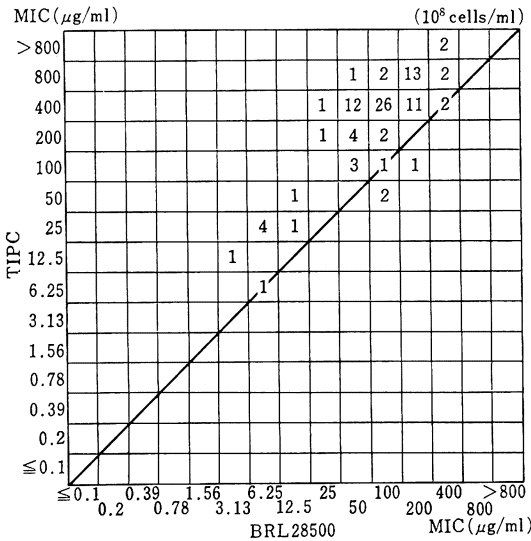


Fig. 8 Cross sensitivity of TIPC and BRL 28500 *S. aureus* (94 strains), β -lactamase producer



して約1段階強い抗菌作用を示した。BRL 28500 と TIPC+CVA 2.0 μg/ml は、ほぼ同程度の活性を示した。この傾向は 10⁸ cells/ml 接種において顕著となり、CVA を配合した BRL 28500 および TIPC+CVA 2.0 μg/ml は、PIPC に比較して約4段階、TIPC、DMPPC に比較して約2段階強い抗菌活性を示した。 β -lacta-

Fig. 9 Cross sensitivity of PIPC and BRL 28500 *S. aureus* (82 strains), β -lactamase producer

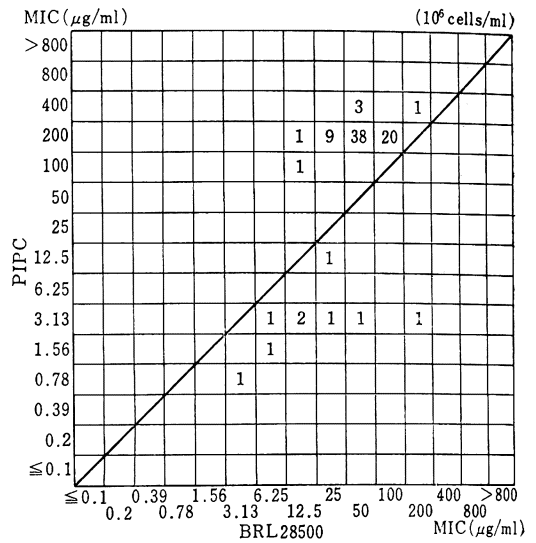
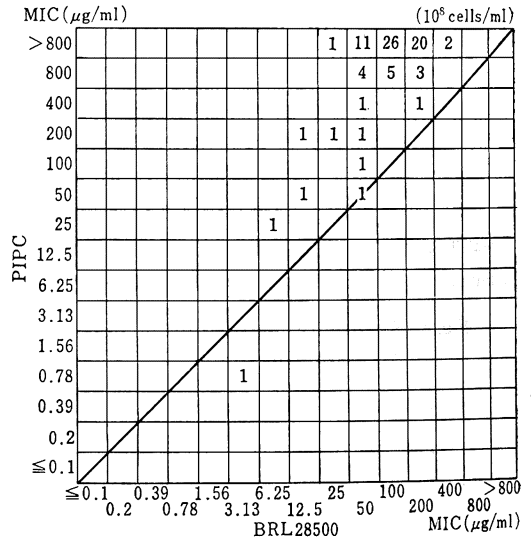


Fig. 10 Cross sensitivity of PIPC and BRL 28500 *S. aureus* (82 strains), β -lactamase producer



mase 産生 94 株についての TIPC との感受性相関では 10⁸ cells/ml で、94 株中 77 株 (81.9%) の株が TIPC に対して 100 μg/ml 以上の MIC を示したが、CVA を配合した BRL 28500 に対しては約2段階小さい値の MIC となった。10⁸ cells/ml 接種の場合でも 94 株中 91 株 (96.8%) で BRL 28500 が TIPC よりも優れてい

Table 3-1 Clinical results with BRL 28500

Case	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Administration				Isolated organisms*	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				β - lacta- mase	Effects		Side effects & Remarks
					Daily dose (g \times time)	Route	Duration (day)	Total dose (g)		BRL 28500	TIPC	TIPC+CV(A)(2)	Bacteriological		Clinical		
1	H.A.	67	F	RTI with pulmonary infarction	1.6 \times 2	D.I.	7	22.4	<i>S. aureus</i> (-)	10 ⁶ 100	10 ⁶ 400	10 ⁶ 200	10 ⁶ 200	+	Eradicated	Good	MPIC(Poor) CTM(Poor)
2	Y.K.	34	M	Postoperative ulcer	1.6 \times 2	D.I.	6	16.0	<i>S. aureus</i> (-)	100	400	100	50	+	Eradicated	Good	-
3	T.N.	61	M	Postoperative ulcer	1.6 \times 2	D.I.	9	25.6	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	100 200	400 400	100 200	50 100	+	Unchanged	Poor	-
4	K.T.	49	F	Postoperative ulcer	1.6 \times 2	D.I.	3	8.0	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	200 200	400 400	100 100	100 100	+	Not evaluated		GOT \cdot GFT \uparrow
5	A.T.	51	M	Osteomyelitis of mandible (D.M.) (Liver disfunction)	1.6 \times 2	D.I.	5	16.0	<i>S. epidermidis</i> (-)	6.25	12.5	3.13	3.13	+	Eradicated	Good	GOT \uparrow MINO(Poor)
6	S.I.	68	F	Burn ulcer	1.6 \times 2	D.I.	4	12.8	<i>S. aureus</i> <i>Candida</i> sp.	100	400	50	50	+	Replaced	Good	-
7	T.K.	67	F	Postoperative ulcer	1.6 \times 2	D.I.	13	41.6	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> (-)	50	400	100	25	+	Eradicated	Good	FOM(Poor) CCL(Poor)
8	Y.T.	19	M	Postoperative abscess	1.6 \times 2	D.I.	7	22.4	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i> sp. (-)	>800	>800	>800	>800	-	Eradicated	Good	CEX(Poor)
9	H.Y.	21	M	Hydroadenitis suppurativa	1.6 \times 2	D.I.	6	19.2	<i>S. epidermidis</i> (-)	6.25	12.5	6.25	3.13	-	Eradicated	Excellent	-

* Before
After

Table 3-2 Clinical results with BRL 28500

Case Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Administration			Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						β -lactamase	Effects		Side effects & Remarks	
				Daily dose (g \times time)	Route	Duration (day)		Total dose (g)	BRL 28500	TIPC	TIPC+CVA(2)	Bacteriological	Clinical					
10	T.Y.	42	M	Chronic fistula	1.6 \times 2	D.I.	11	35.2	<i>S. aureus</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	1.56 1.56	10 ⁸ 10 ⁶	1.56 1.56	10 ⁶ 10 ⁶	1.56 1.56	— —	Unchanged Good	CCL(Poor)	
11	N.K.	51	M	Burn ulcer	1.6 \times 2	D.I.	8	25.6	<i>S. epidermidis</i> (—)	12.5 12.5	25 25	25 25	12.5 12.5	— —	Eradicated Good	—		
12	T.Y.	42	M	Chronic fistula with liquorrhea	3.2 \times 2	D.I.	4	22.4	<i>P. aeruginosa</i> <i>Citrobacter</i> sp. (—)	— —	— —	— —	— —	— —	Eradicated Good	TIPC(Poor)		
13	J.A.	41	F	Second degree burn	1.6 \times 2	D.I.	9	28.8	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	400 200	400 400	200 200	200 400	50 50	+ +	Unchanged Good	—	
14	H.K.	44	M	Hydroadenitis Suppurativa(D.M.) Chronic fistula	1.6 \times 2	D.I.	8	24.0	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	200 —	800 —	200 —	200 —	200 —	+ —	Replaced Good	CFT(Poor)	
15	C.S.	91	M	Second degree burn	1.6 \times 2	D.I.	10	32.0	Coagulase (—) <i>Staphylococcus</i> sp. <i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	6.25 25	3.13 25	50 25	12.5 25	3.13 25	+ —	Unchanged Good	ABPC(Poor)	
16	M.N.	43	M	Burn ulcer (D.M.)	1.6 \times 2	D.I.	8	25.6	<i>S. aureus</i> (—)	200 —	800 —	200 —	200 —	100 —	+ —	Eradicated Good	—	
17	E.W.	33	M	Decubitus (Lower half of body paralysis)	3.2 \times 2	D.I.	21	124.8	<i>S. aureus</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Proteus</i> sp. <i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	6.25 25	3.13 25	12.5 25	6.25 25	3.13 25	3.13 25	— —	Replaced Excellent	CTX(Poor)

• Before
After

た。PIPC との感受性相関は β -lactamase 産生株 82 株について行ったが、 10^6 cells/ml で PIPC に対して 200 μ g/ml 以上の MIC 分布を示す高度耐性株が 82 株中 72 株 (87.8%) 存在した。しかし、これに対し BRL 28500 では 82 株中 60 株 (73.2%) が 50 μ g/ml 以下に MIC が分布し、PIPC 高度耐性株 72 株中 51 株 (70.8%) が BRL 28500 に対し感受性化する傾向がみられた。 10^8 cells/ml でも 82 株中 81 株 (98.8%) で本剤が PIPC より優れた感受性を示した。

III. 臨床的検討

1) 対象と方法

昭和 59 年 6 月から昭和 60 年 5 月までの間に、北海道大学形成外科および形成外科メモリアル病院に入院した患者 17 例に BRL 28500 を投与した。症例の内訳は Table 3 に示すように術後潰瘍 4 例、熱傷潰瘍 3 例、II 度熱傷 2 例、化膿性汗腺炎 2 例、難治性瘻孔 2 例、術後膿瘍 1 例、肺梗塞に伴う呼吸器感染症 1 例、下顎骨骨髓炎 1 例、褥瘡 1 例の計 17 例である。年齢分布は 19~91 歳 (平均 48.5 歳) で男性 12 例、女性 5 例であった。投与量は 1.6 g \times 2 回/日が 15 例、3.2 g \times 2 回/日が 2 例で、投与方法は全例とも生食 100 ml に溶解し 60 分間で点滴静注した。投与期間は 3~21 日 (平均 8.2 日) で、総投与量は 8.0~124.8 g (平均 29.6 g) であった。21 日間の投与を行った症例 (Case No. 17) は、下半身麻痺により両大転子部および右腸骨部に褥瘡があり、更に右大腿骨頭の病的骨折を伴い同部の感染により連日 40°C 以上の発熱をきたし、2 回の手術 (debridement と腐骨除去術) を行った症例である。

本剤投与前の検出菌の内訳は、*S. aureus* 8 例、*S. epidermidis* 3 例、*S. aureus*+*E. faecalis* 1 例、coagulase(-) *Staphylococcus* sp. +*Streptococcus* sp. 1 例、coagulase(-) *Staphylococcus* sp. +*E. faecalis* 1 例、*S. aureus*+*Enterobacter* sp. +*P. aeruginosa* 1 例、*S. aureus*+*Enterobacter* sp. +*Proteus* sp. 1 例、*P. aeruginosa*+*Citrobacter* sp. 1 例であった。

臨床効果の判定は、発熱、白血球数、赤沈、創面の性状、全身状態などを指標として、本剤投与後 4~5 日以内にこれらが著明に改善されたものを著効、6 日以上を要して同様の改善が認められたものを有効、6 日以上経過しても全く改善が認められなかったものを無効と判定した。

副作用については、自他覚症状所見のほか、投与前後に一般臨床検査を施行し比較検討した。

2) 成績

各症例に対する BRL 28500 の臨床成績は、Table 3 に示したとおりである。本剤投与 3 日目に GOT, GPT の

上昇により使用を中止した症例 4 を除いた 16 症例について臨床効果を判定したところ、著効 2 例 (12.5%)、有効 13 例 (81.3%)、無効 1 例 (6.2%) で有効率は 93.8% であり、他剤無効例 9 例中では Case 1, oxacillin (MPIPC), cefotiam (CTM). Case 5, minocycline (MINO). Case 7, fosfomycin (FOM), cefaclor (CCL). Case 8, cephalixin (CEX). Case 10, CCL. Case 12, TIPC. Case 14, cefatrizine (CFT). Case 15, ampicillin (ABPC). Case 17, cefotaxime (CTX)., 著効 1 例、有効 8 例で有効率 100% であった。また、細菌学的効果では 16 例中 9 例 (56.3%) で菌の消失をみたが、臨床的に著効ないし有効であった症例でも、非手術例あるいは非手術部位 (Case No. 6, 10, 13, 14, 15, 17) では本剤投与のみによって完全な菌の消失はみられなかった。しかし、いずれの症例も臨床症状は改善し、その後植皮術、表皮形成によって潰瘍が被覆されることによって菌は消失した。これには、壊死組織を伴った感染潰瘍は内科領域などの感染症とは異なり surgical debridement によって壊死組織を除去し、植皮手術によって潰瘍面が完全に被覆・修復されるまで菌の消失をみることは困難であるという特殊性を考慮に入れなければならない。

本剤投与前後における臨床検査所見については Table 4 に示したが、大部分の症例では異常を認めなかった。症例 4 で本剤投与後 3 日目に GOT 84 \rightarrow 323 K. U, GPT 112 \rightarrow 331 K. U と上昇し投与を中止し、投与中止後 4 日目には GOT 36, GPT 79 と改善した。しかし、本症例は本剤投与約 1 ヶ月前に行われた手術後に肝機能障害をきたしており、本剤投与によって再燃したことが疑われた。症例 5 で本剤投与後 3 日目に GOT 57 \rightarrow 71 と上昇したが、軽微なもので一過性であったことから、本剤との因果関係は否定的である。

IV. 考 案

ペニシリン系およびセフェム系の β -lactam 系抗生剤は、現在広く臨床使用されているが、これら抗生剤の使用増加に伴う耐性菌の出現が臨床で大きな問題となっている。 β -lactam 系抗生剤に対する耐性はグラム陽性菌、陰性菌ともに大部分が菌の産生する β -lactamase による加水分解であるとされている。

BRL 28500 は β -lactamase 阻害剤である CVA を 1:15 の割合で TIPC に配合した注射用抗生物質である。CVA が特にペニシラーゼ型 β -lactamase と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久不活化し、TIPC がセファロスポリナーゼ型 β -lactamase に安定な広範囲で強力な penicillin 系抗生物質であることから、全ての型の β -lactamase に対して安定で、今日临床上最も問題となっている β -lactam 系抗生剤耐性菌に対して極

Table 4-1 Laboratory findings before and after administration of BRL 28500

Case	B/A	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Baso (%)	Eosino (%)	Neutro (%)	Lymph (%)	Mono (%)	Platlet ($10^9/\text{mm}^3$)	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-P (KAU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1 (H.A.)	B	306	10.2	29.7	4,500	0	1	69	22	7	18.1	24	27	4.5	0.5	5	0.7	138	3.6	100
	A	323	11.2	31.4	4,300	0	1	40	55	4	41.7	20	14	4.7	0.4	8	0.6	141	3.8	104
2 (Y.K.)	B	351	11.3	32.5	6,200	1	6	62	25	6	45.6	42	43	5.1	0.3	9	0.7	142	4.5	101
	A	351	11.0	31.9	5,600	0	5	57	33	5	34.7	47	42	4.7	0.6	8	0.6	142	4.0	100
3 (T.N.)	B	349	11.4	33.7	10,500	0	6	69	16	9	35.2	20	19	9.9	0.2	17	0.6	145	4.1	108
	A	368	11.8	35.1	6,600	1	9	68	18	4	38.0	11	9	6.3	0.2	16	0.5	142	4.2	100
4 (K.T.)	B	372	11.4	34.0	5,400	0	1	35	53	0	26.8	84	112	13.3	0.6	10	0.4	140	4.2	107
	A	376	12.0	34.0	5,300	3	4	31	55	0	23.3	323	331	15.8	0.8					
5 (A.T.)	B	421	13.7	40.5	3,100	0	0	23	73	4	9.2	57	35	16.1	0.5	13.2	1.0	137	4.1	98
	A	422	13.7	40.5	3,400	0	1	26	70	3	8.8	51	32	20.2	1.3	15.5	0.9	140	3.9	101
6 (S.I.)	B	360	11.6	34.5	4,600	0	2	52	41	5	27.4	22	14	9.4	0.5	12.5	0.9	138	4.8	103
	A	496	16.0	48.5	7,500	0	1	69	25	5	16.5	32	14	10.6	0.6	15.3	0.7	138	4.4	98
7 (T.K.)	B	303	8.7	28.0	4,600	0	0	60	38	2	28.8	33	13	6.5	0.5	15.0	0.9	142	4.3	103
	A	392	11.2	34.0	6,200	0	2	56	40	2	16.4	24	8			17.7		137	5.1	100
8 (Y.T.)	B	398	13.0	38.5	4,400	0	0	79	17	4	19.3	51	15	5.0	1.5	11.8		137	4.0	97
	A	447	14.4	43.5	4,600	0	1	61	35	3	11.3	17	10			10.5		143	4.1	101
9 (H.Y.)	B	512	15.6	46.5	5,800	0	0	45	53	2	27.4	15	6	8.5	0.6	12.5		147	4.4	104
	A	471	14.7	43.0	4,400	0	5	58	33	4	40.5	20	12	8.8	0.4	15.0		144	4.6	104
10 (T.Y.)	B	471	16.4	50.0	6,400	0	2	42	47	9	12.3	21	7	8.2	0.5	17.3		138	4.4	100
	A	422	14.4	46.0	6,400	0	2	50	40	7	14.9	22	10	10.4	0.5	14.3		144	3.8	104
11 (N.K.)	B	425	14.0	43.5	10,800	0	0	68	26	6	29.1	18	12	6.2	0.5	17.6	1.2	137	4.9	100
	A	369	11.4	36.0	9,200	0	1	55	43	1	37.5	25	15	8.0	0.5	22.3	1.0	143	5.1	104
12 (T.Y.)	B	413	14.0	43.5	5,500	0	4	51	40	5	16.0	20	8	10.1	0.4	15.7		142	4.3	100
	A	401	13.4	41.0	5,400	0	0	61	32	7	17.4	22	12	9.1	0.4	10.3		140	4.3	96

B : Before, A : After

Table 4-2 Laboratory findings before and after administration of BRL 28500

Case	B/A	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Baso (%)	Eosino (%)	Neutro (%)	Lymph (%)	Mono (%)	Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-P (KAU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
13 (J.A.)	B	461	15.1	45.0	14,800	0	1	82	16	1	12.7	27	11	7.6	0.6	11.8	0.7	134	4.2	95
	A	437	13.7	42.0	9,200	0	0	79	20	1	38.0	23	30	7.3	0.4	9.4		144	4.4	100
14 (H.K.)	B	428	13.9	40.0	7,200	0	1	61	35	3	10.6	25	35	7.9	0.5	14.0	1.0	144	3.0	101
	A	391	12.7	36.5	11,800	0	0	79	20	1	10.3	19	10	8.7	0.5	19.0		144	4.0	102
15 (C.S.)	B	482	14.5	43.5	6,700	0	3	72	23	2	14.8	41	21	10.1	0.5	19.6	1.2	145	4.1	105
	A	406	12.0	36.0	5,000	0	4	67	28	1	14.1	29	17	12.1	0.5	19.5	1.2	145	4.0	108
16 (M.N.)	B	383	12.0	38.0	6,100	0	3	59	36	2	26.0	47	72	8.7	0.4	13.6	0.9	143	4.6	99
	A	369	11.4	36.0	4,800	0	4	55	39	2	19.6	43	36	10.1	0.4	14.7		140	4.4	103
17 (E.W.)	B	417	11.0	34.0	15,000	0	0	72	26	2	35.6	10	21	46.7	0.6	8.2	1.3	137	4.6	94
	A	389	11.2	36.0	10,700	0	0	67	22	6	48.7	23	19	28.1	0.5	15.3		141	4.7	98

B: Before, A: After

めて強い抗菌力を有すると考えられる^{4,5)}。

BRL 28500 の皮膚内濃度, 抗菌力, 臨床効果を検討した結果について, 以下若干の考察を試みる。

1) 皮膚内濃度

北海道大学形成外科で全身麻酔下に植皮術を受けた患者5名に, BRL 28500 1.6g を one shot で静注した後の TIPC の皮膚内濃度は, 血中濃度が30分値にピークを有したのに対して, 1時間値にピークを有し $20.6 \pm 6.07 \mu\text{g/g}$ の値が得られ, 以後 1.23 時間の $T_{1/2}$ をもって減少した。また, この際の皮膚内 CVA 濃度推移は TIPC のそれとほぼ同等でピーク値は $1.30 \pm 0.55 \mu\text{g/g}$ で以後 1.17 時間の $T_{1/2}$ をもって減少した。CVA と TIPC の濃度比は血中濃度で 1:20, 皮膚内濃度で 1:16~20 であり, 皮膚への移行は TIPC で血中濃度の 29%, CVA で 39% で, この TIPC の皮膚への移行率 29% という値は, 著者らが行った家兎の実験²⁾における TIPC の皮膚への移行率 64% に比較すると低率である。しかし研究対象としている種にウサギとヒトとの違いがあること, また今回の臨床例では全身麻酔下という条件で, 腰椎麻酔で行った場合とでは, TIPC の皮膚への移行率が異なることなども推測されるが, この点については本研究では明らかではない。臨床例に対して今回と同様の方法で CTX を投与し皮膚への移行を調べた成績³⁾では, 皮膚への移行率は約 15% であり, CVA, TIPC ともに皮膚への移行は CTX よりも良好であった。

2) 抗菌力

最近1年間に入院中の感染症患者から分離された, *S. aureus* 106 株のうち 88.7% は β -lactamase 産生株で, TIPC, PIPC には高度耐生株が存在したが, BRL 28500 は TIPC に対して2段階, PIPC に対して 2~4 段階強い抗菌活性を示した。 β -lactamase 産生 94 株中 77 株 (81.9%) が TIPC に対して $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示したが, CVA を配合した BRL 28500 に対しては約2段階小さい値の MIC となった。BRL 28500 1.6g 静注時に TIPC 濃度のピーク値は $25 \mu\text{g/g}$ まで到達しておらず, 当科における臨床分離菌に対しては TIPC 単独ではほとんど効果を期待することができない。しかし, TIPC に CVA を配合した BRL 28500 では, TIPC 単独の場合に比べ, 約4倍に抗菌力が増強されているので, TIPC の皮膚内濃度が $12.5 \mu\text{g/g}$ 以上の値を2時間以上持続していることを考慮すると, 創感染などの皮膚における耐性ブドウ球菌感染症に対して BRL 28500 は臨床効果を発揮できると考えられる。

3) 臨床成績

BRL 28500 投与を行った感染症 17 例のうち, 判定不能の1例を除いた 16 例中, 著効 2 例 (12.5%), 有効

13 例 (81.3%), 無効 1 例 (6.2%) で有効率は 93.8% であった。細菌学的効果では 16 例中 9 例 (56.3%) で菌の消失をみた。他剤無効例 9 例では全例有効であった。外科的手術を行わず、抗生物質の投与だけで創面から菌を消失させることが難しいことは当然であるが、今後さらに増加すると考えられる耐性ブドウ球菌感染症に対しては、本剤の CVA 配合による TIPC の抗菌力の増強および皮膚への良好な移行成績を考え併せると、BRL 28500 の有効性が期待される。副作用については、GOT, GPT の上昇をみたものがあった。既往に肝機能障害を有する症例については、慎重に投与する必要があると考える。

文 献

- 1) O'CALLAGHAN, C. H.; A. MORRIS, S. M. KIRBY & A. H. SHINGLER: Novel method for detection of β -lactamase by using a chromogenic cephalosporin substrate. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1(4): 283~288, 1972
- 2) 吉田哲憲, 沖本雄一郎, 大浦武彦, 飯田和典, 斎玲藤: 形成外科領域における Ticarcillin の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 25(9): 2681~2689, 1977
- 3) 吉田哲憲, 大浦武彦, 本間賢一, 菅野弘之, 野崎敏彦, 他: Cofotaxime の皮膚移行についての検討。 *Chemotherapy* 34(2): 165~170, 1986
- 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: 445~470, 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, 東京, 1985

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN THE FIELD OF PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY

KEN-ICHI HOMMA, TETSUNORI YOSHIDA and TAKEHIKO OHURA

Department of Plastic and Reconstructive Surgery,
School of Medicine, Hokkaido University

HIROYUKI SUGANO and KOUICHI HONDA

Memorial Institute of Plastic Surgery

BRL 28500, a formulation of the antimicrobial agent ticarcillin (TIPC) and the β -lactamase inhibitor clavulanic acid (CVA), was evaluated to establish its distribution to the skin, antibacterial activity and clinical effect.

Following intravenous administration of BRL 28500 1.6 g to patients who were about to be subject to full thickness skin grafts under general anesthesia, TIPC and CVA showed high serum and skin concentration levels. The maximum level of TIPC and CVA in the serum was observed 30 minutes after injection, the value was 109.58 $\mu\text{g/ml}$ and 5.44 $\mu\text{g/ml}$ respectively. However the maximum level in the skin was observed 1 hour after injection, TIPC value was 20.60 $\mu\text{g/g}$ and CVA value was 1.30 $\mu\text{g/g}$. The ratio of the skin level to the serum concentration 1 hour after administration was 29% (20.60/70.79) for TIPC and 39% (1.30/3.33) for CVA.

The antibacterial activity of BRL 28500 against 106 clinical isolates of *Staphylococcus aureus* was 2 tubes superior to TIPC and 2 to 4 tubes superior to piperacillin.

In clinical studies, BRL 28500 was administered at a dose of 3.2 g to 6.4 g per day for 4 to 21 days to 16 patients with skin infections. The clinical effect of BRL 28500 was excellent in 2, good in 13 and poor in 1 case.

No adverse reactions were observed and in laboratory findings, only one patient who had a history of liver insufficiency, showed a tentative elevation of S-GOT, S-GPT and total bilirubin level.