

皮膚科領域における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的検討

池田政身・山本康生・玉木宏幸・荒田次郎
高知医科大学皮膚科学教室

Ticarcillin (TIPC) と Clavulanic acid (CVA) を配合した注射用抗生物質製剤である BRL 28500 について皮膚科学的に検討した。

1) 皮膚感染病巣より分離の黄色ブ菌に対する BRL 28500, TIPC, CVA, cephaloridine (CER), cefazolin (CEZ), cefoperazone (CPZ) の MIC を測定した。BRL 28500 の MIC 分布のピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 付近で TIPC 単独よりやや感性よりのカーブが得られた。CER は 5 管, CEZ は 3 管, CPZ は 1 管程それぞれ BRL 28500 よりピークの MIC が小さかった。

2) ラットに BRL 28500 を 200 mg/kg 静脈内投与し TIPC および CVA の血清および皮膚内濃度を検討した。TIPC の 15 分後, 30 分後, 1 時間後の血清濃度は各々 147, 80, 52.5 $\mu\text{g/ml}$, 皮膚内濃度は 55.75, 79, 52.4 $\mu\text{g/g}$ (湿重量) ($n=4$) であり, CVA の 15 分後, 30 分後, 1 時間後の血清濃度は各々 11.73, 4.3 $\mu\text{g/ml}$, N. D., 皮膚内濃度は 5.65, 3.45, 0.35 $\mu\text{g/g}$ (湿重量) ($n=4$) であった。2 時間以降では共に検出されなかった。

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) は TIPC と CVA を 15:1 (力価比) の割合で配合した注射用抗生物質製剤である。本剤は注射用 penicillin 系抗生物質である TIPC と β -lactamase 阻害剤である CVA の配合剤であり, 全ての型の β -lactamase に対して安定となり, その抗菌力は TIPC より更に増強している¹⁾。

今回我々は皮膚科領域において基礎的検討を行ったのでここに報告する。

I. 材料と方法

1) 皮膚感染病巣より分離された黄色ブ菌に対する BRL 28500, TIPC, CVA, cephaloridine (CER), cefazolin (CEZ) および cefoperazone (CPZ) の MIC の分布: 高知医科大学皮膚科外来, 入院患者の皮膚感染病巣から分離した黄色ブ菌 50 株を使用し, 日本化学療法学会標準法²⁾により MIC を測定した。増菌用培地として Mueller-Hinton broth (Difco), 測定用培地として Mueller-Hinton agar (BBL) を用いた。接種菌量は 10^6 cells/ml で実施した。

2) ラットにおける BRL 28500 静脈内投与後の TIPC および CVA の血清および皮膚内濃度: 200 g 前後のウィスター系雄ラットの陰茎背静脈に BRL 28500 を 200 mg/kg 静脈内投与を行い経時的に TIPC および CVA の血清および皮膚内濃度を測定した。投薬後 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間後に各時間 4 匹を 1 群としてエーテル麻酔下に頸動脈より採血し, 同時に剃毛した背皮をアセトンにて清拭後採皮した。血清は分離採取し被験液

とした。皮膚は皮下組織をはさみで除去後細切し, 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) を 2 倍量 (V/W) 加えて Polytron 高速ホモジェナイザーによりホモジェナイズし, 1 時間静置後 4°C, 10,000 rpm, 10 分間遠沈しその上清を被験液とした。

TIPC の濃度測定には Antibiotic medium No. 2 (Difco) を用い *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10701 を検定菌とし, また CVA の濃度測定には Nutrient agar (Oxoid)+Benzyl penicillin を用い *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌として各々円筒平板法にて測定した。抗生剤標準液希釈には TIPC, CVA 共に 0.1 M citrate buffer (pH 6.5) を用いた。なお, 皮膚内濃度は材料とした皮膚の単位湿重量あたりに換算した。

II. 結果

1) 皮膚感染病巣より分離された黄色ブ菌に対する BRL 28500, TIPC, CVA, CER, CEZ および CPZ の MIC の分布: Fig. 1 に MIC の累積曲線を示す。BRL 28500 は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 9 株 18% であった。TIPC は同じく 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを持つが, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 23 株 46% に達した。CVA ではすべて 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。CER では 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と 6.25 $\mu\text{g/ml}$, CEZ では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と 50 $\mu\text{g/ml}$, CPZ では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と >100 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれピークを持つ 2 峰性の分布を示し, 各々耐性側の株は 12~16% であった。

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus* (50 strains) (10^8 cells/ml)

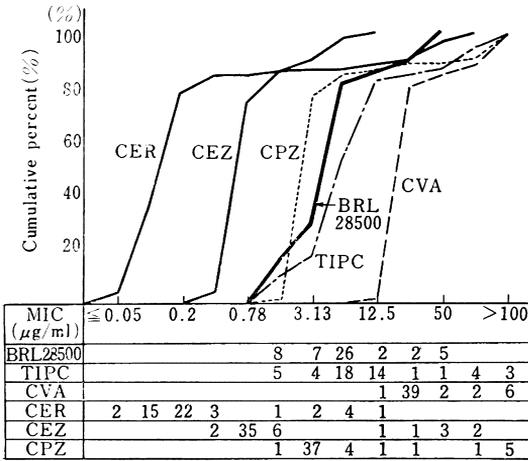


Fig. 2 Serum and skin levels of TIPC after intravenous injection of 200 mg/kg of BRL 28500 to rats (n=4)

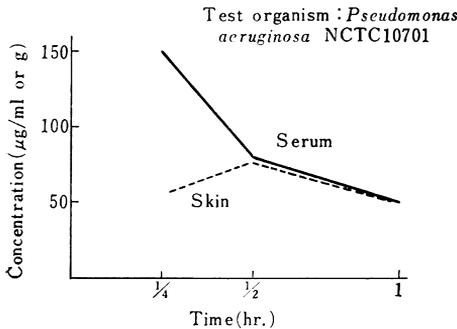
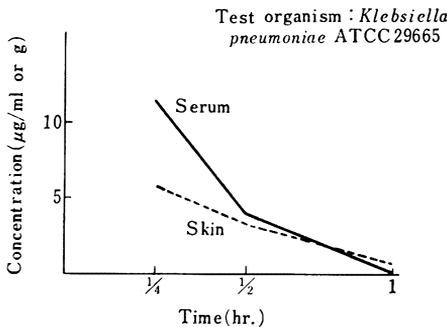


Fig. 3 Serum and skin levels of CVA after intravenous injection of 200 mg/kg of BRL 28500 to rats (n=4)



2) ラットにおける BRL 28500 静脈内投与後の TIPC および CVA の血清および皮膚内濃度: BRL 28500 を体重あたり 200 mg/kg の投与量で静脈内投与後の TIPC および CVA の血清および皮膚内濃度について

Table 1 Serum and skin levels of TIPC after intravenous injection of 200mg/kg of BRL 28500 to rats (n=4)

Item	No.	Time (hr.)			
		1/4	1/2	1	2
Serum concentration (μg/ml)	1	140	67	21	N.D.
	2	185	58	33	N.D.
	3	185	105	78	N.D.
	4	78	90	78	N.D.
	Mean	147.00	80.00	52.50	
Skin concentration (μg/g)	1	66	102	20	N.D.
	2	42		31.2	N.D.
	3	49			N.D.
	4	66	56	106	N.D.
	Mean	55.75	79.00	52.40	

N.D.: Not detectable

Test organism: *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10701

Table 2 Serum and skin levels of CVA after intravenous injection of 200mg/kg of BRL 28500 to rats (n=4)

Item	No.	Time (hr.)			
		1/4	1/2	1	2
Serum concentration (μg/ml)	1	9.2	4.2	N.D.	N.D.
	2	9.2	4.6	N.D.	N.D.
	3	18.5	4.6	N.D.	N.D.
	4	10.0	3.8	N.D.	N.D.
	Mean	11.73	4.30		
Skin concentration (μg/g)	1	6.2	3.1	0.28	N.D.
	2	5.1		0.42	N.D.
	3	5.1			N.D.
	4	6.2	3.8	0.34	N.D.
	Mean	5.65	3.45	0.35	

N.D.: Not detectable

Test organism: *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665

て経時的に測定した結果を Table 1, 2, Fig. 2, 3 に示す。4 匹の平均値でみると TIPC の 15 分, 30 分, 1 時間後の血清濃度は 147, 80, 52.5 μg/ml で、それぞれに相当する皮膚内濃度は 55.75, 79, 52.4 μg/g であり、CVA の 15 分, 30 分, 1 時間後の血清濃度は 11.73, 4.3 μg/ml, N.D. でそれぞれに相当する皮膚内濃度は 5.65, 3.45, 0.35 μg/g であった。2 時間後ではすべて検出されなかった。

III. 考 按

近年黄色ブ菌の多くの抗生剤に対する耐性化が問題となっており^{3,4)}, メチシリン耐性黄色ブ菌 (MRSA) の増加もクロズアップされてきている⁵⁾。今回我々が測定した TIPC の MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が 46% にも及んだ。それに比し, β -lactamase 阻害剤である CVA と TIPC との配合剤である BRL 28500 は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が 18% と TIPC 単独に比し割合が減っている。しかしその MIC のピークはやはり 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 付近であり, 第一世代セフェム剤である CER, CEZ, CPZ にくらべると明かに劣っている。このことから BRL 28500 は TIPC 単独よりも黄色ブ菌の耐性株は減少するが, 従来の第一世代セフェム剤にくらべると MIC のピークは高い濃度でありまた耐性率も高いことから, 黄色ブ菌感染症においては第一選択剤としての地位を第一世代セフェム剤に譲られると思われる。

BRL 28500 をラットに 200mg/kg 静脈内投与した時の TIPC の皮膚内濃度は 15 分後に血清濃度の約 1/3, 30 分後および 1 時間後には血清濃度とほぼ同等の値を示した。以前我々は注射用セフェム系薬剤 cefotiam (CTM)⁶⁾, CEZ, cephacetrile (CEC)⁷⁾, ceftazidime (CTZ)⁸⁾, のラットにおける血清および皮膚内濃度の検討を行い報告した。投与量はすべて 20 mg/kg で筋注にて行ったため厳密な比較はできないが, BRL 28500 の場合 TIPC の皮膚内濃度は各固体でばらつきは大きいものの, 平均値で見ると 30 分後と 1 時間後で血清濃度と同程度の濃度を保っており, 上記 4 薬剤より皮膚への移行が良好であり, 皮膚内で長時間とどまるものと思われる。なお臨床応用として 73 才男性の下腿のリンパ管炎の 1

例に BRL 28500 1 回 1.6 g を生理食塩液 20 ml に溶解し, 朝・夕 2 回計 9 日間静注しや有効の結果を得た。副作用は認めなかった。

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, 1985
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗子, 畠山 勤, 稲松孝思, 浦山京子: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分布状況と 41 抗菌剤に対する感受性。Chemotherapy 31: 835~841, 1983
- 4) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 力富直人, 高橋 淳, 鈴木 寛: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌 第一報— β -lactam 感受性について—。Chemotherapy 32: 344~353, 1984
- 5) HALEY, R. W.; A. W. HIGHTOWER, R. F. KHABBAZ, C. THORNSBERRY, W. J. MARTONE, J. R. ALLEN & J. M. HUGHES: The emergence of infection in United States Hospitals. Possible role of the House Staff-Patient Transfer Circuit. Ann. Intern. Med. 97: 297~308, 1982
- 6) 荒田次郎, 山本康生, 洲脇正雄, 野原 望: ラットにおける Cefotiam (SCE-963) の血清内濃度, 皮膚内濃度の検討。Chemotherapy 24: 370~371, 1976
- 7) 荒田次郎, 谷奥喜平: 皮膚科領域における Cephacetrile の基礎的検討。Chemotherapy 24: 370~371, 1976
- 8) 荒田次郎, 谷奥喜平: 皮膚科領域における Ceftazidime の検討。Chemotherapy 24: 1183~1185, 1976

BRL 28500 IN DERMATOLOGY

MASAMI IKEDA, YASUO YAMAMOTO, HIROYUKI TAMAKI and JIRO ARATA

Department of Dermatology, Kochi Medical School

1. Minimum inhibitory concentrations of BRL 28500, TIPC, CVA, CER, CEZ and CPZ against 50 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from infectious skin lesions were studied. The peaks of MIC distribution profile were at 6.25 $\mu\text{g/ml}$ in BRL 28500, at 25 $\mu\text{g/ml}$ in CVA, at 0.2 $\mu\text{g/ml}$ in CER, at 0.78 $\mu\text{g/ml}$ in CEZ and at 3.13 $\mu\text{g/ml}$ in CPZ.

2. Serum and skin levels of TIPC and CVA were followed after intravenous injection of BRL 28500 at the dosis of 200 mg/kg in rats. Skin levels of TIPC were 1/3 of serum level at 15 minutes and were same as serum level at 0.5 and 1 hour. Skin levels of CVA was 1/2 of serum level at 15 minutes and was same as serum level at 30 minutes.