

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

梅村茂夫・野原 望

岡山大学医学部皮膚科学教室

チカルシリン (TIPC) とクラブラン酸 (CVA) の合剤である BRL 28500 (BRL) の皮膚科領域における有効性および安全性を検討するために基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

(1) 皮膚感染症より分離した *S. aureus* 48 株に対する BRL の MIC は、ピーク値が 10^8 cfu/ml で $3.13 \mu\text{g/ml}$, 10^8 cfu/ml で $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。対照とした TIPC の MIC は、ピーク値が 10^8 cfu/ml で $6.25 \mu\text{g/ml}$, 10^9 cfu/ml で $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。 β -ラクタマーゼ陽性株に対する BRL の MIC は、TIPC のそれよりも優れ、その差は *S. aureus* 全体における差よりも大きかった。

(2) 70 歳以上の手術後の高齢患者 3 例に BRL を 1.6 g 静注し、経時的に採血し、TIPC と CVA の血清中濃度を測定したところ、健常人における血清中濃度よりも高濃度で長時間持続した。

(3) 皮膚感染症を有する 9 例の入院患者に、BRL を 1 日量 1.6 g あるいは 3.2 g 投与し、著効 3 例、有効 3 例、やや有効 2 例、無効 1 例で、有効率で 66.7% (6/9) の臨床効果を得た。このうち、 β -ラクタマーゼ産生の TIPC 耐性菌検出症例 7 例の有効率は 71.5% (5/7) であった。また、自覚的副作用は全例に認められなかったが、1 例に一過性の肝機能検査異常が認められた。

クラブラン酸 (CVA) は *Streptomyces clavuligerus* から分離され、多くの β -ラクタマーゼに対する有効な阻害剤である¹⁾。CVA をアモキシシリン (AMPC)、アンピシリン (ABPC)、チカルシリン (TIPC) に加えることによって抗菌力の増強が認められる²⁾。AMPC と CVA の 2:1 の配合剤であるオーグメンチン (BRL 25000) はすでにビーチャム社より発売されており、我々の教室でも本剤の有効性、安全性を確認した³⁻⁵⁾。BRL 28500 (BRL) は TIPC と CVA の 15:1 の配合剤であり、やはりビーチャム社により開発された注射剤である。今回、我々は BRL の皮膚科領域における有効性、安全性を検討するために、臨床分離 *S. aureus* に対する抗菌力の測定、70 歳以上の高齢者における血清中濃度推移および 9 例の皮膚感染症患者における臨床的検討を昭和 59 年 6 月から昭和 60 年 5 月まで行ったので、その成績を以下に述べる。

I. 対象と方法

1. 基礎的検討

1) 臨床分離 *S. aureus* に対する抗菌力

岡山大学医学部皮膚科学教室において分離した *S. aureus* 48 株を用いて、日本化学療法学会標準法に従い最小発育阻止濃度の測定を行った。これらの菌株の β -ラクタマーゼ産生の有無は、トロセフィオンを用いて行った。

2) 70 歳以上の高齢者における血清中濃度推移

70 歳以上の高齢者 (平均 80 歳) 3 例の手術後、感染予防のために BRL 1.6 g を 3 分以上かけて one shot 静注し、30 分後、60 分後、120 分後、240 分後に採血し、ただちに血清を分離し、測定まで -70°C に保存した。TIPC と CVA の濃度測定はそれぞれ *P. aeruginosa* NCTC 10701 と *K. pneumoniae* ATCC 29665 を試験菌とする微生物学的定量法⁶⁾によってビーチャム薬品 (株) にて実施した。なお、Table 1 に患者の profiles を示した。

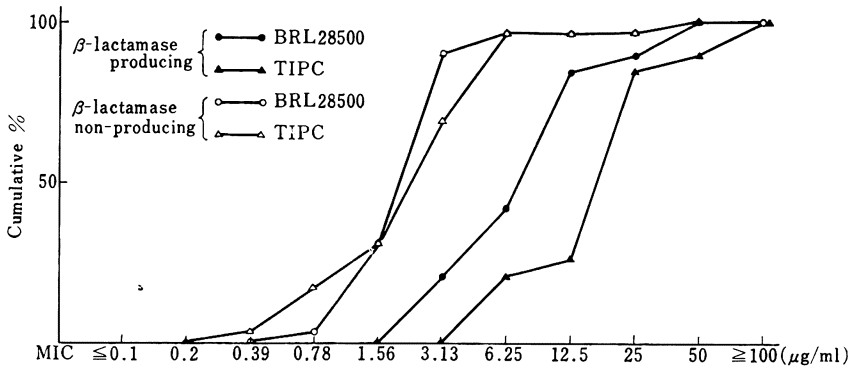
2. 臨床的検討

皮膚感染症を有する 9 例の入院患者に BRL を 1 回 0.8 g を 1 日 2 回、あるいは 1 回 1.6 g を 1 日 2 回投与した。投与方法は 3 分以上かけての静注あるいは 30 分から 60 分の点滴静注を行った。効果の判定は、自覚症状および他覚所見の推移から、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で判定した。投与前後に菌の分離、同定を行い、MIC の測定、 β -ラクタマーゼ産生の有無の測定を行った。細菌学的効果は、BRL 投与前後の菌検索により、消失、減少、菌交代、不変、不明の 5 段階で判定した。副作用症状が発現した場合には、種類、程度、発現時期、経過、転帰、処置、因果関係の有無の判定などを記録することとした。また可能な限り、投与前後に RBC, Hb, Ht, WBC, 白血球分画, 血小板数, プロト

Table 1 Aged patients profiles

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	S-Cr. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Total protein (g/dl)
A (A.Y.)	78 F	54.0	Genital Paget's disease	0.77	15.2	7.91
B (Y.S.)	78 M	39.0	Fever of unknown origin	0.62	18.8	7.15
C (K.U.)	84 M	50.0	Genital Paget's disease	0.92	21.9	6.73
Mean (S.D.)	80 (3.5)	47.7 (7.8)		0.77 (0.15)	18.6 (3.4)	7.26 (0.60)

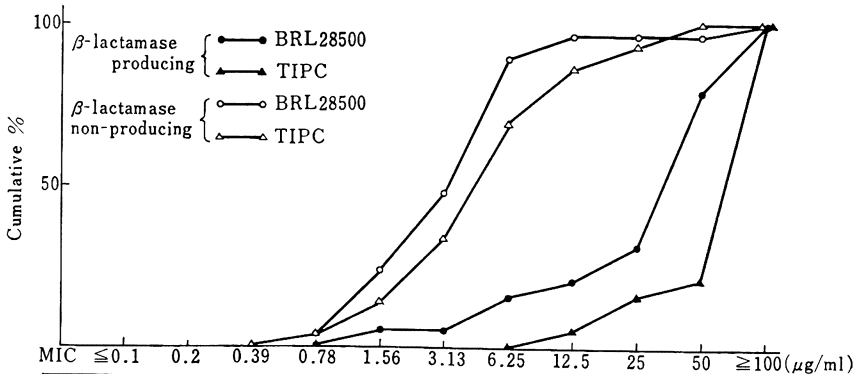
Fig. 1 Comparison of sensitivity distribution between β -lactamase producing and non-producing strains of *S. aureus* to BRL 28500 and TIPC (10^8 cfu/ml)



		Drug										Total	
β -lactamase producing strains	BRL28500	0	0	0	0	0	4	4	8	2	1	0	19
	TIPC	0	0	0	0	0	4	4	1	11	1	2	19
β -lactamase non-producing strains	BRL28500	0	0	0	1	8	17	2	0	0	1	0	29
	TIPC	0	0	1	4	4	11	8	0	0	1	0	29

β -lactamase detection method: Nitrocefin broth method.

Fig. 2 Comparison of sensitivity distribution between β -lactamase producing and non-producing strains of *S. aureus* to BRL 28500 and TIPC (10^9 cfu/ml)



		Drug										Total	
β -lactamase producing strains	BRL28500	0	0	0	0	1	0	2	1	2	9	4	19
	TIPC	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	15	19
β -lactamase non-producing strains	BRL28500	0	0	0	1	6	7	12	2	0	0	1	29
	TIPC	0	0	0	1	3	6	10	5	2	2	0	29

β -lactamase detection method: Nitrocefin broth method.

ロンビン時間, S-GOT, S-GPT, Al-P, ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, クレアチニン・クリアランス, PSP, 尿所見, 血清電解質, CRP, 血沈などの臨床検査を行なった。

II. 結 果

1. 基礎的検討

1) 臨床分離 *S. aureus* に対する抗菌力

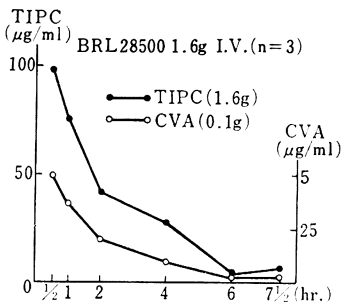
Fig. 1 に皮膚感染病原より分離した *S. aureus* に対する MIC の接種菌量 10^8 cfu/ml の場合を示した。同様に Fig. 2 に接種菌量 10^8 cfu/ml の場合の MIC を示した。 10^8 cfu/ml の場合, BRL の MIC はピーク値が $3.13 \mu\text{g/ml}$ (21 株) にあり, TIPC の MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ (12 株) にピーク値があった。*S. aureus* 48 株のうち 19 株で β -ラクタマーゼが陽性であり, その割合は 40% であった。 β -ラクタマーゼ陽性株に対する MIC は ●—● (BRL) あるいは ▲—▲ (TIPC) で表したが, その差は全体としてみた場合よりも β -ラクタマーゼ陽性株のみについてみた場合の方が大きかった。

接種菌量 10^8 cfu/ml の場合, BRL の MIC のピーク値は $6.25 \mu\text{g/ml}$ (14 株) にあったが, TIPC の MIC はピーク値が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上 (15 株) にあった。この場合も, β -ラクタマーゼ陽性株における差は, 全体としての差よりも大きかった。

2) 70 歳以上の高齢者における血清中濃度推移

Fig. 3 に 3 例の高齢者における BRL 1.6 g 単回投与

Fig. 3 Serum levels of TIPC and CVA following 1.6 g I. V. bolus administration of BRL 28500 in aged patients



Case No.	Time (hr.)	Serum concentration $\mu\text{g/ml}$							$T_{1/2}$ (hr.)	AUC (hr. $\cdot\mu\text{g/ml}$)
		Before	1/2	1	2	4	6	7 1/2		
TIPC (1.6g)	A	<0.78	100.6	71.8	45.1	—	—	6.5	2.00	289.2
	B	<0.78	103.2	75.8	27.3	—	3.8	—	1.59	215.2
	C	<0.78	91.8	78.5	49.8	28.1	—	—	2.39	322.3
	Mean		98.5	75.4	40.7	28.1	3.8	6.5	1.99	275.6
	S. D.		5.97	3.37	11.87	—	—	—	0.40	54.83
CVA (0.1g)	A	<0.08	5.20	3.77	2.44	—	—	0.26	1.70	14.8
	B	<0.08	4.68	3.93	1.62	—	0.25	—	4.13	11.7
	C	<0.08	4.85	3.34	1.96	0.92	—	—	1.94	12.7
	Mean		4.91	3.68	2.01	0.92	0.25	0.26	2.59	13.1
	S. D.		0.27	0.31	0.41	—	—	—	1.34	1.56

時の TIPC と CVA の血清中濃度推移を示した。高齢者の排泄相 (β) 相の血清中濃度半減期は, TIPC 1.99 hr., CVA 2.59 hr. であった。また, 高齢者の AUC (hr. $\cdot\mu\text{g/ml}$) は, TIPC 275.6, CVA 13.1 であった。

2. 臨床的検討

Table 2 に 9 例の BRL 投与症例を示した。患者の年齢は 27 歳から 84 歳で, 男性 5 例, 女性 4 例であり, 感染症診断名としては, 毛嚢炎 1 例, 癰 2 例, 癰腫症 1 例, 二次感染 5 例であった。1 回 0.8 g を投与したものの 4 例, 1 回 1.6 g を投与したものの 4 例, 途中で 1 回 0.8 g から 1.6 g に投与量を変更したものの 1 例であった。臨床効果は著効 3 例, 有効 3 例, やや有効 2 例, 無効 1 例であった。1 回 1.6 g を投与したものは著効 2 例, 有効 2 例であり, 1 回 0.8 g を投与したものは著効 1 例, 有効 1 例, やや有効 2 例であった。投与量を変更した 1 例は無効であった。

β -ラクタマーゼ産生菌または TIPC の MIC $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ の耐性菌検出症例 7 例 (Case 1, 3, 4, 5, 6, 7 および 9) に対する BRL の臨床効果は, 著効 2 例, 有効 3 例, やや有効 1 例, 無効 1 例で有効率 71.4% (5/7) であった。

Table 3 に BRL 投与前後の臨床検査値を示した。1 例 (Case 6) において, 一過性の肝機能検査値異常変動 (GOT : 13→59→20 IU, GPT : 31→116→66 IU, Al-P : 68→115→111 IU) が認められた。自他覚的副作用は全例に認められなかった。

III. 考 察

今回, TIPC と CVA の合剤である BRL 28500 の皮膚科領域における基礎的, 臨床的検討を行ったが, BRL と TIPC の MIC の比較では, BRL の方が TIPC よりも優れていた。これは主として β -ラクタマーゼ陽性菌における差である。すなわち, *S. aureus* の β -ラクタマーゼが CVA によって阻害されて抗菌力が増強されていることによる。

70 歳以上の高齢者における血清中濃度の推移では, 健常人の data⁷⁾ と比較して高齢者の β 相の血清中濃度半減期は, TIPC 1.99 hr., CVA 2.59 hr. で健常人のそれら TIPC 0.95 hr., CVA 0.99 hr. と比較して, TIPC では約 2 倍, CVA では 2.5 倍である。また, 高齢者の AUC (hr. $\cdot\mu\text{g/ml}$) は, TIPC 275.6, CVA 13.1 で健常人のそれら TIPC 197.49, CVA 7.91 と比較して, TIPC は約 1.4 倍, CVA は 1.7 倍であった。すなわち, 高齢者は投与 2 時間以後で健常人よりも血清中濃度が高く, TIPC よりも CVA の方にその傾向は大であった。このことから 70 歳以上の高齢者では TIPC, CVA ともに健常人よりも血清での持続性が高いといえよう。

Table 2 Clinical summary of cases treated with BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				β -lactamase	Treatment			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect	Remarks	
				BRL 28500 10^6	10^6	TIPC 10^6	TPC+CVA(2)* 10^6		Daily dose ($g \times \text{times}$)	Days	Total (g)					
1 E.A.	37 M	Furunculosis (Epilepsy)	<i>S. aureus</i>	6.25 10^6	3.13 10^6	50 10^6	6.25 10^6	3.13 10^6	+	1.6 \times 2	6	19.2 D.I.	Eradicated	(-)		
2 T.I.	84 M	Secondary infection (Diabetes mellitus)	Negative							0.8 \times 2	5	8.0 D.I.	Unknown	(-)		
3 Y.H.	74 M	Secondary infections (Erythroderma)	<i>C. diversus</i>	12.5 10^6	6.25 10^6	200 10^6	100 10^6	3.13 10^6	1.56 10^6	+	1.6 \times 2	6 D.I.	19.2 D.I.	Eradicated	(-)	
4 K.I.	44 F	Folliculitis (Prurigo)	<i>S. aureus</i>	100 10^6	50 10^6	400 10^6	100 10^6	50 10^6	12.5 10^6	+	0.8 \times 2	5 I.V.	8.0 I.V.	Eradicated	(-)	L-105 1g \times 5 days (Poor)
5 T.M.	45 F	Secondary infection (Pemphigus vulgaris)	<i>S. aureus</i>	100 10^6	100 10^6	800 10^6	400 10^6	100 10^6	50 10^6	+	0.8 \times 2	5 I.V.	8.0 I.V.	Eradicated	(-)	CDX 0.75g \times 7 days (Poor)
6 H.O.	66 F	Carbuncle (Senear-Usher syndrome)	<i>S. aureus</i>	50 10^6	12.5 10^6	400 10^6	50 10^6	50 10^6	12.5 10^6	+	0.8 \times 2 1.6 \times 2	5 3	17.6 I.V, D.I.	Unknown	(-)	CEZ 2g \times 4 days (Poor)
7 M.T.	27 M	Carbuncle	<i>S. aureus</i>	50 10^6	12.5 10^6	200 10^6	50 10^6	100 10^6	25 10^6	+	1.6 \times 2	7	22.4 D.I.	Eradicated	(-)	
8 Y.M.	69 M	Secondary infection (Paget's disease post op.)	Not done								4	11.2 D.I.	Unknown	(-)	CEX 1g \times 7 days (Poor)	
9 F.A.	68 F	Secondary infection (Adult T-cell lymphoma, Diabetes mellitus)	<i>S. aureus</i>	25 10^6	12.5 10^6	100 10^6	50 10^6	25 10^6	12.5 10^6	+	0.8 \times 2	6	8.8 I.V.	Eradicated	(-)	

* MIC of TIPC in the presence of CVA 2 $\mu\text{g/ml}$.

Table 3 Laboratory finding of BRL 28500

Case No. Name	Hemanalysis										Liver function							S-Cr. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CRP	ESR (1h)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm^3)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neuro. (%)	Stab. (%)	Seg. (%)	Lymph (%)	Mono. (%)	Plate. ($\times 10^4$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	T-Bil. (mg/dl)	Bil(d) (mg/dl)								Bil(i) (mg/dl)
4 B	383	11.3	34.1	9,600	0	9	77	1	76	9	5	35.6	18	9	57	0.56	0.20	0.36	7.2	0.84	2+		138	4.0	107
K.I. A	413	12.3	37.4	6,000	0	4	58	0	58	32	5	36.6	20	10	47	0.40	0.14	0.26	9.4	0.86	±		137	3.8	106
5 B	423	11.2	32.9	12,500	0	0	92	0	92	6	2	23.3	37	120	49	0.75	0.35	0.40	19.7	0.43		6	135	4.1	102
T.M. A	411	10.8	32.0	9,100	0	0	90	8	82	8	2	16.9	24	67	44	0.56	0.25	0.31	18.8	0.53		7	137	3.7	105
6 B	440	13.5	41.2	9,400	0	1	72	3	69	22	5	32.1 (58)	13	31	68 (115)	0.35	0.14	0.21	18.1	0.66		8	139	4.9	104
H.O. A	457	14.2	43.0	8,700	0	0	53	9	44	37	10	41.6 20	20	66	111	0.35	0.14	0.21	19.3	0.72		32	148	4.8	102
7 B	553	15.9	48.1	6,700	0	3	59	7	52	31	7	30.5	47	112	130	0.52	0.21	0.31			+	7	133	3.7	99
M.T. A	558	15.7	48.3	5,700	2	2	51	11	40	35	10	33.5	23	50	99	0.55	0.24	0.31				5	136	4.0	102
8 B	367	12.0	36.1	8,000	0	5	67	19	48	18	10	13.7	29	23	55	0.38	0.16	0.22	20.6	0.78		57	136	4.8	104
Y.M. A	352	11.5	34.4	8,100	2	2	49	13	36	34	13	20.3	30	28	54	0.33	0.11	0.22	15.1	0.73		55	137	4.6	109
9 B	461	14.4	43.3	9,000	0	2	89	4	85	4	3	15.3	12	19	56	0.66	0.28	0.38	20.1	0.57	1	3	138	4.6	103
F.A. A	455	14.5	43.1	5,400	0	1	68	4	64	26	4	14.0	23	33	46	0.77	0.30	0.47	14.9	0.68	1	2	139	4.0	107

B : Before A : After () : During therapy

臨床的検討では、投与症例9例中6例が有効以上で、有効率67%であった。やや有効の2例のうちCase2は、糖尿病を合併していたこと、Case9は悪性リンパ腫でステロイド内服中であったこと、また無効のCase6もステロイド内服中であったことが、抗菌剤の効果を下げの一因になっていたと思われる。しかしながら、1回1.6g投与したものは4例中4例とも著効あるいは有効であり、有効率100%であった。

TIPC耐性菌(β-ラクタマーゼ産生菌)検出症例の有効率は、71.5%(5/7)で全症例の有効率66.7%(6/9)を上回り、本剤の有効性が認められた。

投与症例全てについて自他覚副作用は認められなかったが、臨床検査値において1例に一過性の肝機能検査の異常変動が認められた。

以上より、BRL 28500は皮膚科領域の感染症に有効かつ安全な薬剤になりうると考えられる。

文 献

- 1) READING, C. & M. COLE : Clavulanic acid : a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents Chemother. 11(5) : 852~857, 1977
- 2) 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
- 3) 洲脇正雄, 池田政身, 柏尚裕, 野原望 : 皮膚科領域におけるBRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin)の基礎と臨床. Chemotherapy 30 (S-2) : 587~593, 1982
- 4) 梅村茂夫, 他 (13施設及び関連施設) : 急性皮膚感染症に対するBRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) vs Amoxicillinの二重盲検試験. Chemotherapy 31 (S-2) : 83~96, 1983
- 5) 梅村茂夫, 野原望 : 皮膚細菌感染症に対するBRL 25000粒剤 (Clavulanic acid-Amoxicillin)の検討. 基礎と臨床 : 19 (3) : 555~560, 1985
- 6) 中沢久, 名倉好巳, 中平和男, R. HORTON : BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin)の体液内濃度測定法. Chemotherapy 34(S-4) : 1986
- 7) 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). 東京, 1985

BASIC AND CLINICAL INVESTIGATION OF BRL 28500
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN
THE DERMATOLOGICAL FIELD

SHIGEO UMEMURA and NOZOMI NOHARA

Department of Dermatology, Okayama University Medical School
(Director ; Professor NOZOMI NOHARA)

BRL 28500 a formulation of ticarcillin (TIPC, 15 parts) and clavulanic acid (CVA, 1 part) was studied in the dermatological field to clarify its effectiveness and safety. The following results were obtained :

(1) The minimum inhibitory concentrations (MICs) of BRL 28500 against 48 strains of *S. aureus* isolated from skin infections showed peak values of 3.13 $\mu\text{g/ml}$ and 6.25 $\mu\text{g/ml}$ at inocula of 10^6 cfu/ml and 10^8 cfu/ml respectively. In contrast, the MICs of ticarcillin (TIPC) to the same organisms showed peak values of 6.25 $\mu\text{g/ml}$ and more than 100 $\mu\text{g/ml}$ at a inocula of 10^6 cfu/ml and 10^8 cfu/ml respectively. In particular the MICs of BRL 28500 were less than those of TIPC against β -lactamase producing *S. aureus*.

(2) BRL 28500 (1.6 g) was administered intravenously to 3 patients who were more than 70 years old and the concentrations of TIPC and CVA in serum were measured. The elimination rate of both components were slower than those observed in younger healthy volunteers.

(3) 9 patients suffering from skin infections were treated by intravenous injection with BRL 28500. The clinical efficacy in 3 were assessed as excellent, 3 were good, 2 were fair and 1 was poor. The overall effectiveness rate was thus 66.7% (6/9). No adverse reactions were obtained but a slight transient elevation of GOT, GPT and Al-P was observed in one case.