

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の 眼科臨床応用のための基礎的・臨床的検討

大石正夫・坂上富士男・大桃明子・水流恵子
新潟大学医学部眼科学教室

BRL 28500 の抗菌スペクトルは, ticarcillin (TIPC) と同様, グラム陽性菌, 陰性菌に広域性を示し, 菌種により TIPC より強い抗菌力を示した。臨床分離の *S. aureus* 20 株は BRL 28500 の $1.56 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し, $3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布の山 (7 株, 35.0%) がみられた。これは TIPC より 1 段階高感受性側にあった。TIPC+clavulanic acid (CVA) $2 \mu\text{g/ml}$ および TIPC+CVA $10 \mu\text{g/ml}$ では, いずれもより高感受性側に分布した。*P. aeruginosa* 20 株は $12.5 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ に分布して, $50 \mu\text{g/ml}$ に 6 株 (30.0%) があり分布の山を示した。TIPC, TIPC+CVA $2 \mu\text{g/ml}$, TIPC+CVA $10 \mu\text{g/ml}$ でもほぼ類似の感受性分布を示した。

家兎に 200mg/kg one shot 静注して, 前房水内へは TIPC, CVA 濃度とも 1/2 時間後に peak 値 $14.8 \mu\text{g/ml}$ および $1.35 \mu\text{g/ml}$ が得られ, 房血比は TIPC 2.63%, CVA 8.33% であった。眼組織内へは 1/2 時間値で, TIPC は $5.88 \sim 311.8 \mu\text{g/g}$, CVA は $0.44 \sim 18.98 \mu\text{g/g}$ の移行濃度が認められた。TIPC : CVA の比はおおよそ 10~20 : 1 の割合であった。

臨床的に, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *H. influenzae*, *H. parahaemolyticus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* などが検出された急性涙嚢炎, 慢性涙嚢炎, 角膜潰瘍, 術後感染および眼窩感染の計 15 症例に, 本剤を 1 回 1.6g または 3.2g , 1 日 1 ないし 2 回点滴静注した。著効 5, 有効 7, やや有効 3 の結果で, 有効率 80.0% であった。副作用として認むべきものはなく, 臨床検査値の異常を示したものは 1 例もなかった。

BRL 28500 は, 英国ビーチャム社で開発された配合剤で, 広域性 PC 剤である ticarcillin (TIPC) に β -lactamase 阻害剤である clavulanic acid (CVA) を 15 : 1 の割合に配合した注射用抗生剤である¹⁾。

広域抗菌スペクトルを有する TIPC はグラム陽性, 陰性菌に対し強い抗菌力を示して, セファロスポリナーゼ (CSase) 型には安定であるが, ペニシリナーゼ (PCase) 型の β -lactamase には加水分解を受け易く不安定である。一方, CVA は耐性菌の産生する β -lactamase (特に PCase 型およびオキシミノセファロスポリナーゼ) と不可逆的に結合して, その酵素活性を永久不活化する。

したがって, TIPC と CVA の配合により臨床分離菌の PCase 産生菌に対しては CVA の阻害作用, CSase 産生菌に対しては TIPC 自身安定であるため, BRL 28500 は全ての型の β -lactamase 産生菌に抗菌力を示すことが特徴である。

本剤の眼感染症に対する臨床応用のために, 基礎的ならびに臨床的検討を行ったので, 以下にそれらの成績を報告する。

I. 材料, 対象および試験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存の菌株 8 菌種に対する BRL 28500 の抗菌力 (MIC) を, 日本化学療法学会標準法により測定した。接種菌は Tryptosoya broth に一夜培養し 10^8 cells/ml に調製したものをを用いた。同時に TIPC についても検査した。

2. 臨床分離菌株の感受性

眼感染患者より分離した *Staphylococcus aureus* および *Pseudomonas aeruginosa* 各 20 株の 10^8 cells/ml での感受性を, BRL 28500, TIPC, TIPC+CVA (2) [TIPC に CVA $2 \mu\text{g/ml}$ を添加したもの] および TIPC+CVA(10) [TIPC に CVA $10 \mu\text{g/ml}$ を添加したもの] で前記同様の方法で測定した。

3. 血清中濃度

眼疾患患者 (71 歳, 男, 角膜ブドウ腫) に本剤 3.2g を生食水 100 ml に溶解して, 約 30 分で点滴静注したのち, 経時的に採血して血清中濃度を測定した。

濃度測定は BRL 28500 の体液内濃度測定法²⁾ によった。すなわち, TIPC 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 µg/ml を Nutrient agar (oxid) に加えた平板カップ法により各々を測定した。血清の希釈ならびに標準曲線の作成にはヒト血清を用いた。

4. 眼内移行

1) 家兎眼

白色成熟家兎 (体重 2.5~3.0 kg) を用いて、本剤の眼内移行の動態を検討した。1回 200 mg/kg を one shot にて耳静脈より静注し、経時的に前房水および血液を採取して血清中の TIPC および CVA 濃度を測定した。また、それぞれの前房水内濃度の peak 時 (1/2 時間) に眼球を摘出して各眼組織内への移行濃度を測定した。

濃度測定は前記同様にして、検体の希釈および標準曲線の作成は pH 6.5 の 0.1 M citrate buffer solution を用いた。

2) 人眼

前記血清中濃度測定患者で、眼球摘出術が行われる際に、本剤 3.2 g を点滴静注 (点滴時間 30 分) 開始して約 1 時間 40 分後に摘出された眼球について、TIPC、CVA の眼組織内移行濃度を測定した。濃度測定法は前記と同様である。

5. 臨床治験

症例は、昭和 59 年 6 月より昭和 59 年 10 月まで、新潟大学眼科を受診した急性涙囊炎 3 例、慢性涙囊炎 1 例、角膜潰瘍 8 例、眼手術後の晩期感染 2 例および眼窩感染 1 例の計 15 例である。入院 5 例、外来 10 例で、男 8 例、女 7 例、年齢分布は 10 歳から 82 歳にわたり、60 歳以上が 5 例で 1/3 を占めた。

これらに本剤を 1 回 1.6 g または 3.2 g、1 日 1 ないし 2 回静注または点滴静注して、臨床効果と安全性を検討した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

BRL 28500 の抗菌スペクトルは Table 1 に示すとおりである。*Haemophilus aegyptius* 3.13 µg/ml, *Moraxella lacunata* <0.19 µg/ml, *Streptococcus pneumoniae* 1.56~6.25 µg/ml, *Neisseria gonorrhoeae* <0.19 µg/ml, *Streptococcus haemolyticus* 0.39, 0.78 µg/ml, *Streptococcus viridans* 50, 100 µg/ml, *Staphylococcus aureus* 0.78~3.13 µg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 25 µg/ml であった。*Staphylococcus aureus* 209 P は 0.78 µg/ml であった。

これは同時に検査した TIPC に類似の抗菌スペクト

ルを示して、グラム陽性球菌・陰性桿菌に広く抗菌作用をあらわすが、菌種によっては TIPC より優れた MIC を示す傾向がみられた。

2. 臨床分離菌株の感受性

1) *S. aureus* の感受性

Fig. 1 に示したとおりである。

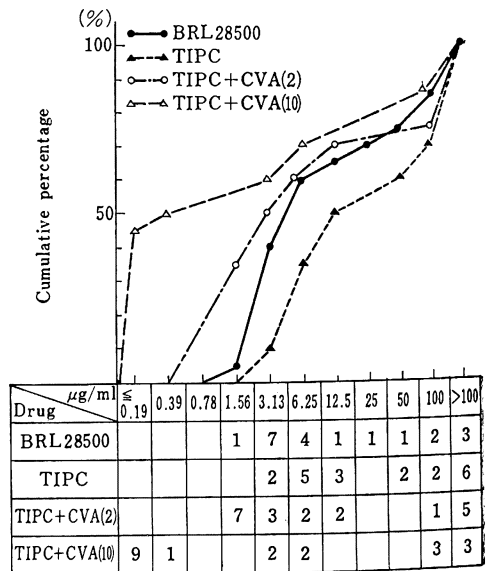
BRL 28500 の 1.56~>100 µg/ml に感受性分布を示し、3.13 µg/ml に 7 株 (35%) があって分布の山を示した。TIPC 単独では 3.13~>100 µg/ml の分布で、6.25 µg/ml, >100 µg/ml に 2 峰性の分布の山がみられた。TIPC+CVA(2) では 1.56~>100 µg/ml の分布を

Table 1 Antimicrobial spectrum

Organism	No. of strains	BRL 28500	TIPC
<i>Haemophilus aegyptius</i>	4	3.13	3.13
<i>Moraxella lacunata</i>	7	<0.19	<0.19
<i>S. pneumoniae</i>	8	1.56~6.25	1.56~12.5
<i>C. diphtheriae</i>	4	3.13~6.25	3.13~6.25
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	<0.19	<0.19
<i>S. haemolyticus</i>	2	0.39, 0.78	0.39, 0.78
<i>S. viridans</i>	2	50, 100	100
<i>S. aureus</i>	4	0.78~3.13	0.78~6.25
<i>P. aeruginosa</i>	2	25	25, 50
<i>S. aureus</i> 209 P	1	0.78	0.78

10⁸cells/ml (µg/ml)

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus* (20 strains, 10⁸ cells/ml)



示し、分布の山は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に 7 株 (35%), >100 $\mu\text{g/ml}$ に 5 株 (25%) がみられた。TIPC+CVA(10)では $\leq 0.19 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布して、 $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$ に 9 株 (45%) があって分布の山を示した。

すなわち、BRL 28500 に対する *S. aureus* の感受性は TIPC より 1 段階高感受性側にあり、さらに TIPC+CVA(2), TIPC+CVA(10) でそれぞれ TIPC の 2 段階、5 段階高感受性側に分布することが知られた。

2) *P. aeruginosa* の感受性

Fig. 2 に示したとおりである。

BRL 28500 の 12.5~400 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し、50 $\mu\text{g/ml}$ に 6 株 (30%) が分布の山を示した。TIPC 単独群では 25~200 $\mu\text{g/ml}$ に、TIPC+CVA(2) で 25~200 $\mu\text{g/ml}$, TIPC+CVA(10) では 12.5~400 $\mu\text{g/ml}$ に分布して、いずれもほぼ類似の感受性分布であった。

3. 血清中濃度 (Fig. 3)

TIPC 濃度は、点滴静注を開始して 1/4 時間後にすでに 163.1 $\mu\text{g/ml}$ の高値を示し、1/2 時間、すなわち点滴終了時には 314.9 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値が得られた。以後は比較的速やかに減少して、1 時間 155.4 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 105.4 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 36.1 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間 12.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。

CVA 濃度は、点滴開始 1/4 時間後に 2.24 $\mu\text{g/ml}$ が得られ 1/2 時間に 3.04 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値に達し、以後は漸減して 1 時間 1.39 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 0.67 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 0.46 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間 0.19 $\mu\text{g/ml}$ であった。

TIPC, CVA の血清中濃度の時間的推移の動態は類似の傾向を示すものであった。

4. 眼内移行

1) 家兎眼

成績は全て 2 眼の平均値であらわした。

(1) 家兎眼前房水内移行

BRL 28500 one shot 静注後の TIPC の前房内および血清中濃度は Fig. 4 に示すとおりである。

前房水内濃度は 1/4 時間に 14.7 $\mu\text{g/ml}$ を認め、1/2 時間が peak で 14.8 $\mu\text{g/ml}$ を示した。以後は漸減して、1 時間 13.1 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 10.0 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 2.02 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間 0.84 $\mu\text{g/ml}$ であった。血清中濃度は注射 1/4 時間で 877.4 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値に達し、以後急速に減少して 6 時間には 2.86 $\mu\text{g/ml}$ であった。前房水濃度の血清中濃度に対する房血比は、1/2 時間で 2.65% を示した。

CVA の移行動態は Fig. 5 に示すとおりである。

前房水内濃度は 1/2 時間が peak で、1.35 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減して 6 時間には 0.24 $\mu\text{g/ml}$ であった。血

Fig. 2 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* (20 strains, 10^8 cells/ml)

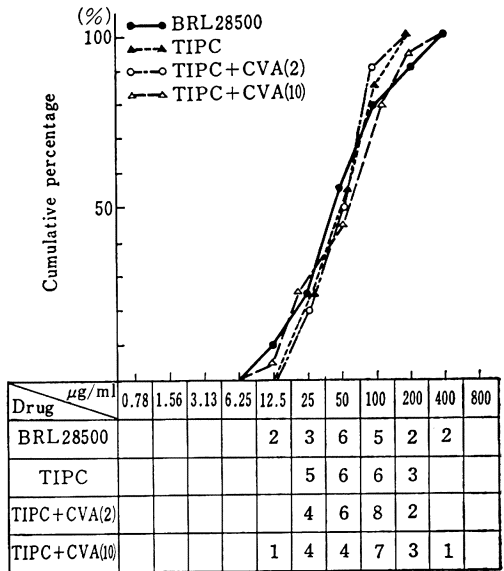


Fig. 3 Serum concentration of TIPC and CVA following IV infusion of BRL 28500 (3.2 g)

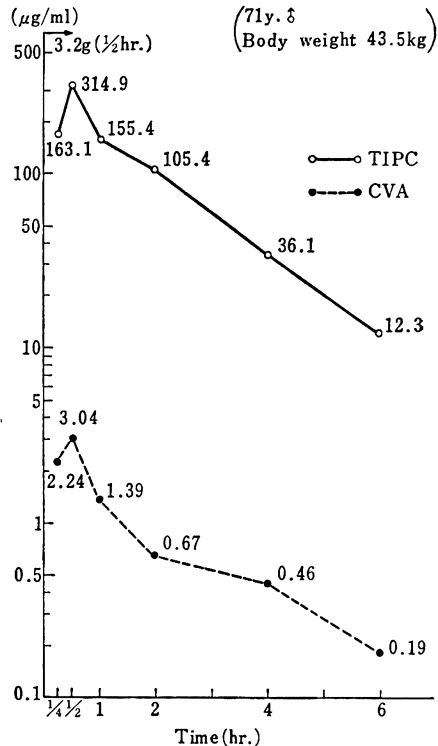


Fig. 4 Aqueous humor and Serum level of TIPC following IV injection of BRL 28500 (200 mg/kg)

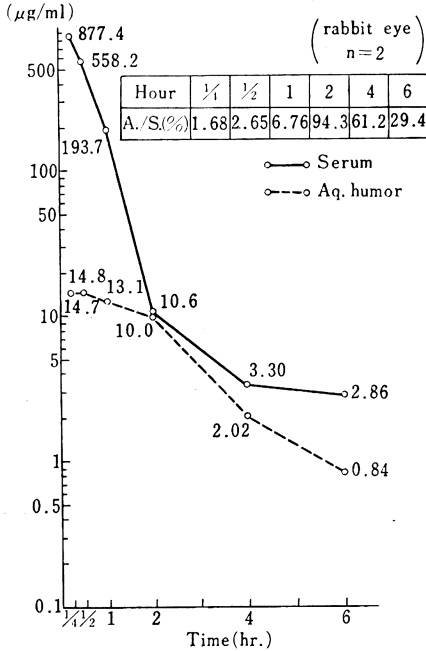
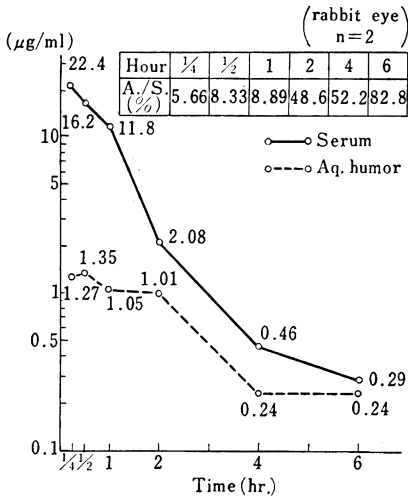


Fig. 5 Aqueous humor and Serum level of CVA following IV injection of BRL 28500 (200 mg/kg)



清中濃度は 1/4 時間で peak 値濃度 22.4 µg/ml を示し、以後速やかに減少して 6 時間には 0.29 µg/ml であった。房血比は 1/2 時間値で 8.33% であった。

TIPC, CVA のそれぞれ前房水内濃度の peak 時 (1/2 時間) における濃度は 14.8 µg/ml, 1.35 µg/ml

で TIPC と CVA の比は 11:1 となり、これは BRL 28500 の両剤の配合比 15:1 に近いものであった。

(2) 家兎眼組織内濃度

One shot 静注後 1/2 時間、すなわち TIPC, CVA の前房水内濃度の Peak 時の眼組織内濃度を Fig. 6 に示した。

TIPC では、外眼部で球結膜に 311.8 µg/g の最高移行濃度がみとめられ、以下外眼筋、強膜、眼瞼、角膜の順であった。眼球内部では虹彩に 103.6 µg/g の最高値が得られ、視神経、網脈絡膜、前房水、硝子体の順であった。水晶体には移行をみとめなかった。

CVA では、外眼部で球結膜へ 18.98 µg/g の最高濃度が移行し、眼瞼、外眼筋、強膜、角膜の順であった。眼球内部では虹彩に 5.63 µg/g で最高値を示し、以下、前房水、網脈絡膜、硝子体の順で移行濃度がみとめられた。視神経、水晶体への移行はみとめられなかった。

すなわち、BRL 28500 を one shot 静注して眼組織内部は TIPC, CVA とほぼ類似の順位に移行濃度がみとめられた。

TIPC : CVA の割合は、外眼部組織では 9.5~23.1 : 1、眼球内部で 5.2~48.4 : 1 であった。大部分の組織で 10~20 : 1 の割合で移行していた。

2) 人眼における眼組織内濃度

角膜ブドウ腫で眼球摘出が施行された症例に、あらかじめ BRL 28500 の 3.2 g を 30 分点滴静注して、点滴開始 100 分後に摘出された眼球につき、眼組織内濃度を測定した。成績は Fig. 7 に示した。

TIPC では球結膜に 90.9 µg/g の最高濃度を示し、以下、外眼筋、角膜、強膜の外眼部組織への移行がみられた。眼内部へは網脈絡膜に 27.8 µg/g の最高値が得られ、虹彩毛様体、硝子体の順であった。

CVA では、外眼部で外眼筋>角膜>強膜の順で、眼内部では網脈絡膜、硝子体の順に移行濃度をみとめた。球結膜、虹彩毛様体には CVA の移行濃度はみとめられなかった。

水晶体には TIPC, CVA とともに移行はみられなかった。

人眼組織における TIPC : CVA の割合をみるに 12.4~26.3 : 1 の移行濃度であった。

5. 臨床成績

成績は Table 2 に示すとおりである。

症例 1~3 は急性涙囊炎で、いずれも涙囊部の発赤、腫脹があり、自発痛が強い。分泌物の培養で、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *H. influenzae*, *Acinetobacter anitratus* が検出された。本剤を 1 回 1.6 g または 3.2 g, 1 日 1 ないし 2 回点滴静注して、7 日から 11 日間、

Fig. 6 Ocular tissue concentration of TIPC and CVA at 1/2 hour following IV injection of BRL 28500 (Rabbit eye, n=2, 200 mg/kg)

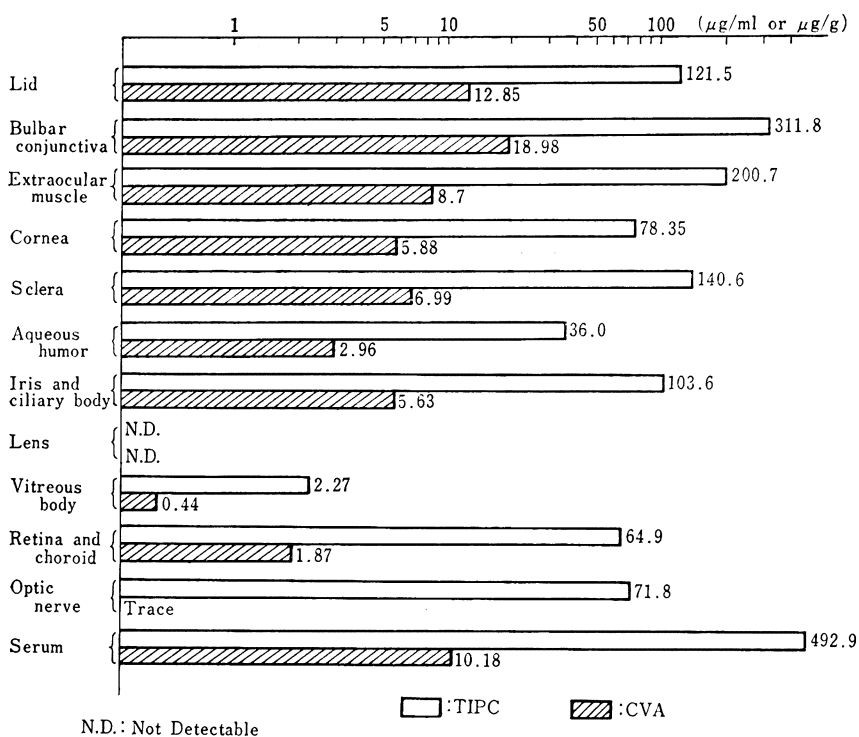


Fig. 7 Ocular tissue concentration of TIPC and CVA at 100 min. following IV infusion of BRL 28500 (3.2 g) (Human eye, 71 y., M. 43.5 kg)

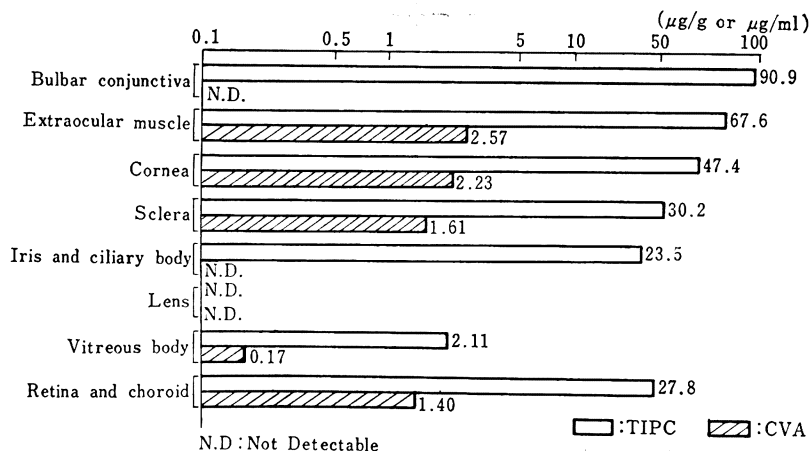


Table 2-1 Clinical summary of cases treated with BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Eye	Organisms	Treatment			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect	Remarks (Premedication)
					Daily dose (g×times)	Days	Total (g)				
1 Y.N.	49 F	Acute dacryocystitis	Os	<i>S. aureus</i> ↓ Y.L.O.	3.2×2 3.2×1	7 4	57.6 D.I.	Good	Replaced	(-)	BAPC 1.0g×7d (Poor)
2 M.M.	26 F	Acute dacryocystitis (Inflam. of maxillary sinusitis)	Os	GPR	3.2×2	10	64.0 D.I.	Excellent	Unknown	(-)	
3 T.T.	69 F	Acute dacryocystitis	Od	<i>S. epidermidis</i> <i>H. influenzae</i> <i>A. anitratis</i>	1.6×1	7	11.2 D.I.	Good	Eradicated	(-)	
4 M.K.	30 M	Chronic dacryocystitis (Paranasal sinusitis)	Od	<i>H. parahaemolyticus</i> <i>α-Streptococcus</i> GNR	1.6×1	6	9.6 I.V.	Good	Eradicated	(-)	
5 K.Y.	46 M	Corneal ulcer	Os	<i>S. aureus</i>	3.2×2	9	57.6 D.I.	Good	Eradicated	(-)	
6 F.I.	61 F	Corneal ulcer	Od	<i>S. aureus</i>	3.2×2	9	57.6 D.I.	Excellent	Unknown	(-)	
7 R.H.	36 F	Corneal ulcer	Od	<i>S. epidermidis</i>	1.6×1	7	11.2 D.I.	Good	Unknown	(-)	
8 M.K.	56 M	Corneal ulcer	Os	<i>S. epidermidis</i> GPR ↓ <i>S. epidermidis</i>	3.2×2	19	121.6 D.I.	Good	Unchanged	(-)	AMA-1080 2.0g×3d (Poor)
9 T.T.	64 M	Corneal ulcer	Od	<i>S. epidermidis</i>	3.2×1	7	22.4 D.I.	Fair	Unknown	(-)	
10 I.T.	59 M	Corneal ulcer	Os	<i>E. coli</i>	3.2×2	5	32.0 D.I.	Excellent	Eradicated	(-)	
11 H.S.	73 F	Corneal ulcer	Od	No growth	1.6×1	8	12.8 D.I.	Fair	Unknown	(-)	MK 0787/0791 0.5g×7d (Poor)

Od : Right eye

Os : Left eye

Table 2-2 Clinical summary of cases treated with BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Eye	Organisms	Treatment			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect	Remarks (Premedication)
					Daily dose (g×times)	Days	Total (g)				
12 K.S.	59 M	Corneal ulcer	Os	No growth	3.2×2 3.2×1	5 1	35.2 D.I.	Excellent	Unknown	(-)	AMPC 1.5g×2d (Poor)
13 S.N.	16 M	Late infection	Os	<i>S. epidermidis</i>	3.2×2	12	76.8 D.I.	Good	Eradicated	(-)	
14 K.S.	37 M	Late infection	Od	<i>S. epidermidis</i> GPR	3.2×2	10	57.6 D.I.	Excellent	Eradicated	(-)	
15 T.K.	82 F	Orbital infection	Os	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> → <i>P. aeruginosa</i>	1.6×1 1.6×2	2 5	19.2 D.I.	Fair	Unchanged	(-)	

Od : Right eye Os : Left eye

Table 3 Overall clinical effect of BRL 28500

Diagnosis	Cases	Effect		
		Excellent	Good	Fair
Corneal ulcer	8	3	3	2
Dacryocystitis	Acute	1	2	
	Chronic		1	
Late infection	2	1	1	
Orbital infection	1			1
Total	15	5	7	3

Table 4 Laboratory finding of BRL 28500

Case No. Name	Hemanalysis											Liver function							S-Cr. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Stab. (%)	Seg. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Plate. ($\times 10^4$)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	AI-P (IU/L)	T-Bil. (mg/dl)	Bil.(d) (mg/dl)	Bil.(i) (mg/dl)					
1 B Y.N.	442	13.3	39.7	5,200	1	4	56	2	54	28	11	33.8	17	13	145	0.6	0.1	0.5	12	0.7	138	4.2	107
2 B M.M.	428	12.7	38.5	3,900	0	3	38	2	36	49	10	26.1	26	27	125	0.8	0.2	0.6	13	0.7			
3 B T.T.	(192)	(12.3)	(37.8)	(2,800)	(1)	(0)	(36)	(3)	(33)	(52)	(11)	(29.7)	(27)	(16)	(122)	(0.6)	(0.5)	(0.1)	(14)	(0.9)			
4 B M.K.	492	12.3	37.8	4,200	1	1	45	7	38	47	5	30.4	24	14	124	0.9	0.2	0.7	22	0.9			
5 B K.Y.	(397)	(12.2)	(36.3)	(4,300)	(2)	(2)	36	12	(24)	(57)	(3)	(23)	(16)	(5)	(142)	(0.4)	(0.1)	(0.3)	(10)	(0.9)	142	4.0	108
6 B F.I.	390	11.7	35.4	4,600	0	1	27	3	24	68	2	29.0	15	5	137	0.5	0.1	0.4	11	0.9	143	4.5	108
7 B R.H.	468	15.0	46.4	4,500								24.3	17	9	153	0.8	0.1	0.7	16	1.1	143	4.5	108
8 B M.K.	453	15.1	44.8	5,300								22.2	19	9	146	0.7	0.3	0.4	14	1.1	145	4.2	112
9 B T.T.	452	13.9	40.0	5,300	0	2	53	4	49	44	1	22.4	17	18	*7.3				16		143	3.3	107
10 B I.T.	461	14.3	40.8	3,900	1	2	51	3	48	38	8	24.1	18	26	*7.2				14		146	3.7	
11 B H.S.	488	13.8	41.0	5,900	1	3	53	8	45	34	9	21.2	20	9	*7.1				15				
12 B K.S.	436	13.0	36.7	5,000	0	9	41	7	37	35	10	24.5	27	14	*5.9				17				
13 B S.N.	416	12.4	37.9	6,600	2	0	61	8	53	29	7	30.4	11	3	100	0.6	0.5	0.1	9	1.0			
14 B K.S.	444	14.1	40.6	8,400	0	2	64	7	57	26	8	15.7	23	17	187	0.6	0.1	0.5	13	1.0			
15 B T.K.	456	13.8	41.1	9,600								21.4	15	11	147	0.5	0.1	0.4	15	1.0	139	4.9	103
	440	13.8	42.0	6,500	0	5	54	5	49	32	9	26.7	20	8	132	0.8	0.1	0.7	18	1.2	142	4.4	107
	450	14.2	43.4	5,200	1	1	53	3	50	35	10	27.4	22	7	134	0.6	0.1	0.5	14	1.2			
	444	13.0	37.8	6,700	3	1	52	10	42	42	2	35.4	25	18	*7.5						143	4.0	106
	424	12.3	35.6	7,600	4	1	50	8	42	42	3	43.4	24	21	*7.2						145	3.6	113
	383	11.9	36.5	4,400	2	0	48	8	40	41	8	23.5	10	1	212	0.4	0.1	0.3	6	0.7	143	3.8	106
	419	13.1	39.8	7,800	0	0	61	4	57	29	10		13	3	204	0.7	0.1	0.6	5	0.9			
	373	11.5	35.9	5,800	1	1	71	9	62	20	7	32.5	12	6	87	0.4	0.1	0.3	15	1.0	142	4.3	110
	380	11.9	36.9	3,900	0	3	53	10	43	37	7	29.8	16	10	90	0.2	0.1	0.1	11	0.9			
	553	15.4	45.8	4,800	2	3	47	5	42	38	10	19.0	14	3	289				11	1.0			
	584	17.2	47.1	5,700	2	0	52	3	49	44	2	23.5	17	14	*11.2				10	(1.0)			
	559	16.9	50.1	8,700	0	0	66	5	61	26	8	23.3	28	34	161	1.3	0.2	1.1	12	1.3			
	(530)	(16.5)	(48.5)	(6,100)								(31.1)	(31)	(41)	(134)	(1.1)	(0.3)	(0.8)	(14)	(1.3)	(141)	(4.0)	(102)
	361	11.0	33.3	6,900	2	9.5	57.5	3	54.5			40.7	13	3	204	0.5	0.1	0.4	13	0.9			

B : Before A : After () : During therapy * KA-U

Table 5 Drug sensitivity and clinical effect

Case No.	Organisms before treatment	BRL 28500		TIPC		TIPC + CVA (2)*		β -lactamase	Clinical effect
		10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶		
1	<i>S. aureus</i>	6.25	6.25	12.5	12.5	6.25	6.25	-	Good
3	<i>S. epidermidis</i>	>800	>800	>800	>800	>800	>800	+	Good
7	<i>S. epidermidis</i>	3.13	1.56	3.13	3.13	1.56	1.56	-	Good
8	<i>S. epidermidis</i>	12.5	6.25	25	12.5	12.5	6.25	-	Good
9	<i>S. epidermidis</i>	0.78	0.39	1.56	0.78	1.56	0.78	-	Fair
13	<i>S. epidermidis</i>	3.13	1.56	3.13	3.13	1.56	1.56	-	Good
14	<i>S. epidermidis</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	-	Excellent
15	<i>P. aeruginosa</i>	50	25	25	12.5	50	25	-	Fair
	<i>S. aureus</i>	400	100	800	400	400	200	+	

* MIC of TIPC in the presence of CVA 2 μ g/ml.

総量 11.2~64 g 投与で自覚症状の消褪がみられて、著効 1, 有効 2 の結果が得られた。

なお、症例 3 は混合感染であるが、分離菌 *S. epidermidis* は TIPC 高度耐性 (β -lactamase 産生) で、菌消失し、臨床的には有効であった。

症例 4 の慢性涙囊炎からは、*H. parahaemolyticus*, *a-Streptococcus*, GNR の複数菌が検出された。1 日 1.6 g 1 回、6 日間、9.6 g を one shot 静注して、有効に作用した。

症例 5~12 の 8 例は角膜潰瘍である。角膜浸潤を伴う潰瘍と前房水混濁、前房蓄膿をみとめた。潰瘍部から *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli* などが検出された。本剤 1 回 1.6 g または 3.2 g, 1 日 1 ないし 2 回点滴静注して、潰瘍部の縮小、消失がみとめられて、著効 3, 有効 3, やや有効 2 の成績であった。

症例 13, 14 は眼手術後の晚期感染である。いずれも数年前に網膜剥離眼に対して施行された手術眼に発症したもので、眼痛、充血、分泌物が著しい。3.2 g 1 日 2 回点滴静注して、1 例は著効、もう 1 例は有効に作用した。

症例 15 の眼窩感染は、5 年前に眼窩腫瘍で眼窩内容除去術が施行された眼に発症したものである。膿性分泌物が多量で、*P. aeruginosa*, *S. aureus* が主として検出された。1 回 1.6 g, 1 日 1 回、のち 2 回点滴静注して、分泌物は減少の傾向がみられ、TIPC 耐性 (β -lactamase 産生) の *S. aureus* が消失したが、*P. aeruginosa* の菌消失がみとめられず、やや有効の成績であった。

以上の結果を Table 3 にまとめて示した。著効 5 例、有効 7 例、やや有効 3 例の成績で、有効率 80.0% (12/15) であった。

副作用として、全 15 症例でアレルギー反応はみられず、血液、肝・腎機能検査で異常値を示したものは 1 例もなかった (Table 4)。

次に今回の症例から検出された菌株のうち、BRL 28500 および TIPC, TIPC+CVA (2) のそれぞれの MIC が測定された症例についてその臨床効果との関係をみたものが Table 5 である。いずれの菌株も BRL 28500 および TIPC+CVA (2) で TIPC より低い MIC を示し、臨床効果も著効ないし有効を示している。症例 15 の *P. aeruginosa* では TIPC より高い MIC であるが、*S. aureus* では TIPC 高度耐性 (β -lactamase 産生) で BRL 28500 には 1/2 ないし 1/4 の低い MIC を示して、臨床効果はやや有効の結果が得られた。

III. 考 察

BRL 28500 は、細菌の β -lactam 抗生剤耐性の重要な因子である β -lactamase を阻害する CVA を、TIPC に配合した抗生剤である。

本剤については昭和 60 年 5 月、第 33 回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムで検討された¹⁾。

以下に私どもが検討して得られた成績を、TIPC 単独ならびに全国の集計成績と比較して考察を加えてみたい。

抗菌スペクトルでは、本剤は TIPC に類似してグラム陽性、陰性桿菌に広域性を示したが、菌種によって TIPC より強い抗菌力がみとめられた。また、臨床分離の *S. aureus* の感受性は TIPC より明らかに優れた分布を示し、さらに TIPC+CVA 2 μ g/ml, TIPC+CVA 10 μ g/ml で抗菌力は増強することが知られた。これに対して、臨床分離の *P. aeruginosa* では、TIPC と CVA の配合により抗菌力の増強はみとめられなかった。

これらの抗菌作用は、新薬シンボジウム¹⁾における全国集計の成績に類似するものであった。すなわち、PC-case 産生菌である *S. aureus* に対しては、CVA の β -lactamase 阻害作用により TIPC との併用で相乗効果が見とめられたが、CSase 産生菌である *P. aeruginosa* に対しては CVA の阻害効果がなく、TIPC の抗菌力の増強がみられなかったものであった。

本剤の眼内移行についてみるに、白色成熟家兎に 200 mg/kg 1回 one shot 静注して 1/2 時間後に TIPC 14.8 μ g/ml, CVA 1.35 μ g/ml のそれぞれ peak 値が得られ、TIPC の房血比は 2.65% であった。これを先に私共が検討した TIPC 単独投与時の成績³⁾と比較するに、TIPC 50 mg/kg 静注時では前房水内に 1/2 時間後 4.4 μ g/ml の peak 濃度が得られ、房血比は 11.6% であった。したがって、CVA を配合した BRL 28500 の TIPC の peak は、TIPC 単独時と同様 1/2 時間後にみられて、3.75 倍の投与量に相当の 3.4 倍の高濃度を示したが、房血比は約 1/4 の低値を示したものであった。

同様に one shot 静注して 1/2 時間後に測定した家兎眼組織内濃度では、TIPC, CVA とともに外眼部で高値を示し、眼球内部では外眼部の約 1/3 の移行濃度が見とめられた。TIPC : CVA の割合は、大部分の組織で 10~20 : 1 であり、これは本剤の TIPC : CVA 比が 15 : 1 に近似するものであった。

人眼組織における検討では外眼部、眼球内部ともかなりの高濃度の TIPC の移行がみられ、CVA はこの 1/12.4~1/26.3 の移行濃度であった。

臨床的に本剤を 1回 1.6 g または 3.2 g, 1日 1ないし 2回静注または点滴静注して、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *H. influenzae*, *H. parahaemolyticus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* などが検出された外眼部ならびに眼内部感染症にそれぞれ臨床効果が見とめられた。全 15 症例中、著効 5, 有効 7, やや有効 3 で、有効率 80.0% の結果がえられた。

特に分離菌の薬剤感受性が検査された症例では、

BRL 28500 は TIPC より 1 管低い MIC を示して有効に作用し、 β -lactamase 産生の TIPC 高度耐性菌株の症例にも有効およびやや有効の臨床成績が得られた。すなわち、TIPC 高度耐性菌株による症例に有効性が期待されるものであった。

新薬シンボジウム¹⁾の臨床成績では、TIPC 耐性菌検出症例における BRL 28500 の有効率は 67.1% (157/234), β -lactamase 産生菌症例では 68.6% (144/210) の有効率が得られている。

以上の結果は、本剤の TIPC と CVA の併用による相乗効果を実証するものと考えられた。

副作用として認むべきものはなく、血液 (RBC, Ht, Hb, WBC, Eosino.), 肝 (GOT, GPT, Al-P), 腎 (BUN, S-Cr.) の機能検査で異常値を示したものはなかった。

新薬シンボジウム¹⁾の全国集計によれば、983 症例中 25 例 (2.5%) に副作用が発現して、その症状は皮疹 1.9%, 胃腸症状 0.8% であった。臨床検査値異常は発現件数で 13.8% (127/922) にみられ、血液検査異常 2.5% (23/922), 肝機能異常 10.9% (99/912), 腎機能異常 0.3% (3/894) 等であった。

以上、BRL 28500 の基礎的、臨床的検討成績から、本剤はグラム陽性、陰性菌による眼感染症、とくに β -lactamase 産生耐性菌による症例に投与して、有用な注射用抗生剤であると考えられた。

文 献

- 1) 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンボジウム, BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin). 東京, 1985
- 2) 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 (投稿中)
- 3) OOISHI, M. & S. NAGAI: Intraocular penetration and clinical effect of ticarcillin on ocular infections. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 8(5): 499~505, 1982

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON
BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)
IN THE OPHTHALMIC FIELD

MASAO OISHI, FUJIO SAKAGAMI, AKIKO OOMOMO and KEIKO TSURU
Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin : CVA-TIPC) showed a broad antibacterial spectrum against both gram positive and gram negative bacteria similar to that of TIPC although the activity of BRL 28500 was stronger than that of TIPC against some bacterial strains.

MICs of BRL 28500 against 20 clinically isolated strains of *S. aureus* isolated were distributed in the range of 1.56~100 $\mu\text{g/ml}$, with a MIC peak of 3.13 $\mu\text{g/ml}$ (7 strains, 35%) which was 1 tube lower than TIPC. MICs of TIPC+2 μg CVA and TIPC+10 μg CVA were lower than that of TIPC.

MICs of BRL 28500 against 20 strains of *P. aeruginosa* were distributed in the range of 12.5~400 $\mu\text{g/ml}$ with a peak at 50 $\mu\text{g/ml}$ (6 strains, 30%) and were similar to the MIC distribution of TIPC, TIPC+2 μg CVA, TIPC+10 μg CVA.

BRL 28500 (200 mg/kg) was administered intravenously to rabbits by one-shot injection and the concentration of TIPC and CVA in the aqueous humor and ocular tissue were measured. The peak levels of TIPC and CVA attained were 14.8 $\mu\text{g/ml}$ (TIPC) and 1.35 $\mu\text{g/ml}$ (CVA) in aqueous humor, and 5.88~311.8 $\mu\text{g/g}$ (TIPC) and 0.44~18.98 $\mu\text{g/g}$ (CVA) in ocular tissue at 30 minutes after injection.

Fifteen patients with acute dacryocystitis, chronic dacryocystitis, corneal ulcer, orbital infection or post operative infection were administered 1.6 g or 3.2 g of BRL 28500 once or twice a day by intravenous drip infusion. Clinical efficacy was evaluated as excellent in 5, good in 7 and fair in 3. The overall effectiveness rate was 80% (12/15).

No side effects or abnormal laboratory findings were observed.