

## BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の 眼科領域における検討

葉田野 博

いわき市立常磐病院眼科

若松和代

いわき市立常磐病院中央検査室

BRL 28500 について、眼科領域における基礎的、臨床的検討を行い、次の結論を得た。

1. 臨床分離株, *S. aureus*, *S. epidermidis* に対しては Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) の配合剤である BRL 28500 が TIPC より抗菌力がすぐれていた。一方, *E. agglomerans* に対しては TIPC, BRL 28500 とも抗菌力に差が認められなかった。
2. 家兎に BRL 28500 を 50 mg/kg 投与した際の眼内移行では、移行濃度のピーク時をみると、涙液内濃度が房水内濃度より高く、これが本剤の特長と思われ、角膜感染症に対する本剤の有効性が示唆された。また血清内濃度が高くなることから眼瞼、涙嚢、眼窩等の血管の豊富な眼組織または眼球付属器の疾患にも有効性が高いと思われる。
3. 他の抗生剤の投与により一時治癒しかけ放置したために悪化した匍行性角膜潰瘍に対し BRL 28500 1.6 g を 1 日 1 回、3 日間投与し、効果が得られた。また自覚的にはなんらの副作用も認められなかった。

BRL 28500 は Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) が力価比で 1 : 15 の割合で配合された注射用抗生剤である。CVA は英国ビーチャム社が開発した  $\beta$ -lactamase 阻害剤で、それ自身の抗菌力は弱いが耐性菌の産生する  $\beta$ -lactamase、特にペニシリナーゼ型と不可逆的に結合し、その酵素活性は永久に不活性化するといわれているものである。一方、TIPC はグラム陽性、陰性の大部分の菌および嫌気性菌に対し殺菌的に作用する注射用ペニシリン剤でペニシリナーゼ型の  $\beta$ -lactamase に分解されるが CVA の阻害作用の弱いセファロsporin 型  $\beta$ -lactamase には安定であるといわれているものである。したがって CVA と TIPC の配合剤である BRL 28500 は全ての型の  $\beta$ -lactamase に対し安定とされている。

また製剤の安定性は密封容器内で 20°C 保存で 2 年以上安定といわれ、安定性のきわめて高い薬剤でもある<sup>1)</sup>。

今回われわれは、この CVA と TIPC の配合剤である新抗生剤 BRL 28500 について眼科領域における基礎的・臨床的検討を行なったのでその成績をここに報告する。

### I. 実験方法

#### 1) 臨床分離株に対する抗菌力

昭和 59 年度眼科外来を訪れた眼感染症の患者の病巣より分離した菌のうち、われわれのクリニックにて分離

頻度の高い *S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. agglomerans*, それぞれ 17 株, 20 株, 14 株に対する BRL 28500 の抗菌力を TIPC と比較しながら検討した。測定方法は日本化学療法学会標準法に従い、接種菌量は  $10^8$  cells/ml 1 白金耳を使用した。

#### 2) 家兎の血清、房水および涙液内濃度

体重 3 kg 前後の白色成獣家兎に BRL 28500 を 5% glucose 液に溶解し、50 mg/kg/ml を one shot にて耳静脈より静注し、以後経時的に、血液は直接心穿刺により、1 家兎につき 2 時点 (2 回)、涙液や房水は 1 家兎 1 眼から 1 時点について採取し、これらの試料を用いて BRL 28500 の主薬である TIPC の移行濃度を測定した。血清および房水内濃度の測定には *P. aeruginosa* NCTC 10701 を検定菌とする薄層カップ法にて、涙液内濃度の測定には薄層ペーパーディスク法にて測定した。なお涙液の採取には東洋濾紙 No. 6 を直径 6 mm のパンチでくりぬき滅菌後、実験にあたって、涙液採取時間 1 分前に 2 枚を実験採取眼の結膜嚢内に挿入して涙液を吸収せしめた。

また移行濃度の力価の算定には 0.1 M citrate buffer (pH 6.5) による標準希釈液によって作成した標準曲線により計算した。これら血清、房水、涙液の実験値は 2 家兎 2 眼の平均値を示している。

#### 3) 臨床例の検討

対象例は匍行性角膜潰瘍の1例で、角膜異物にて来院、異物の周囲の角膜はすでに白濁し、化膿性虹彩炎も認められた。直ちに角膜異物を除去し、アミノ配糖体抗生剤の結膜下注射を3日間施行し治癒傾向を示したが、その後2日ほど来院せず、再来院時には眼痛が著明にて異物除去施行部位の角膜は潰瘍を形成していた症例である。この例に BRL 28500 1.6 g を生理食塩液 100 ml に溶解し、40 分にて点滴を施行した。なお投与期間は3日間である。

II. 成績

1) 臨床分離株に対する BRL 28500 の抗菌力を TIPC と比較した成績は Table 1, Fig.1 のとおりである。

*E. agglomerans* に対する TIPC と BRL 28500 の MIC 分布は 1.56~25  $\mu\text{g/ml}$  にあり、その抗菌力はいずれも大差なくほぼ同等の抗菌力を示した。

一方、*S. epidermidis* に対する TIPC, BRL 28500 の MIC 分布をみると 0.39  $\mu\text{g/ml}$  から  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  まで分布し、その抗菌力は BRL 28500 が TIPC よりやや強いことが知られた。

2) BRL 28500 を家兎に 50 mg/kg 静注後の TIPC の血清内、房水内および涙液内濃度の成績は Table 2, Fig.2 のとおりである。

TIPC の房水内移行をみると、投与後 30 分にて 0.54  $\mu\text{g/ml}$  とピークを示したが、この時の房血比は 1.7% と移行濃度は低く、投与後 3 時間にて  $< 0.1 \mu\text{g/ml}$  とな

Table 1 MICs of BRL28500 and TIPC

Organism	Strains	Antibiotics	$\mu\text{g/ml}$										MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
			$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$		
<i>E. agglomerans</i>	14	BRL 28500				2	5	1	1	5			3.13	25
		TIPC				2	5	1	4	2			3.13	25
<i>S. epidermidis</i>	17	BRL 28500		2	7	2	2	3				1	0.78	6.25
		TIPC		5	1	2	1	3	3			2	3.13	$\geq 100$
<i>S. aureus</i>	20	BRL 28500				10	7	2			1		1.56	6.25
		TIPC				1	9	4	3		2	1	3.13	50

$10^8$  cells/ml

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

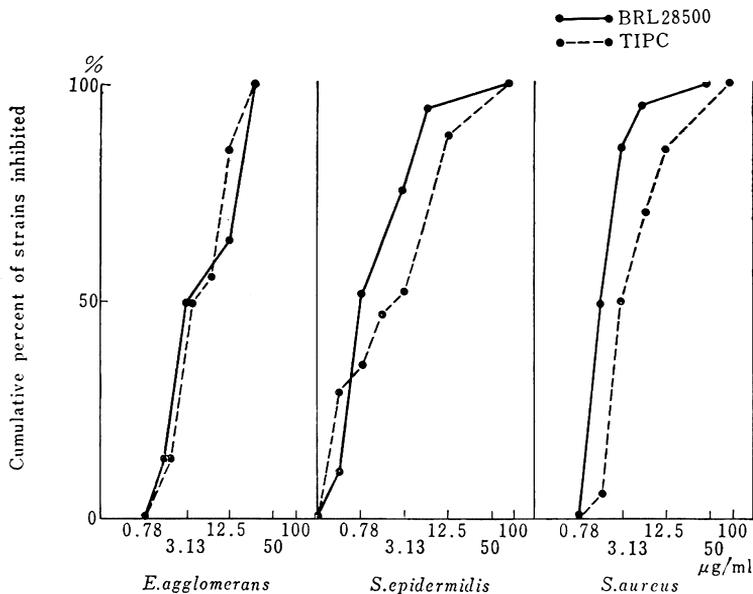
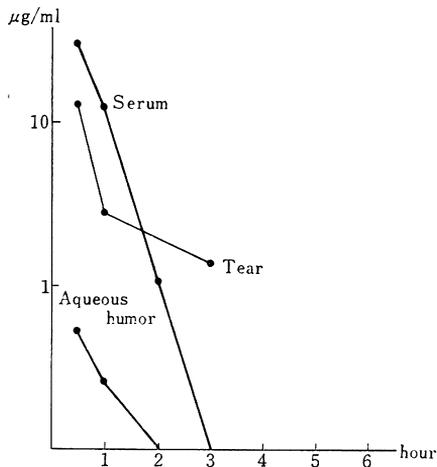


Fig. 2 Concentration of TIPC after i. v. administration of BRL 28500 50 mg/kg in rabbits



り、4時間後では測定不能であった。

一方、涙液内移行をみると、投与後30分にて13.0 µg/mlとピークとなり、この時の涙血比は42.6%と移行濃度は高く、投与後2時間にて1.4 µg/mlを示したが、それ以後は移行が認められず測定不能であった。TIPCの房水内濃度と涙液内濃度をピーク時で比較すると、涙液内濃度は房水内濃度の約24倍の濃度を示した。

また、血清内濃度は30分でピークとなり30.5 µg/mlと高濃度に移行したが、4時間後には<0.1 µg/ml

と急激に低下した。

3) BRL 28500の臨床成績はTable 3のとおりである。匍行性角膜潰瘍の症例に対しBRL 28500 1.6gを3日間点滴静注し有効であった。すなわち、潰瘍の縮小、角膜混濁の軽減、充血の軽減、眼痛や異物感の軽減など症状の改善が認められた。

### III. 考 案

#### 1. 細菌学的検討

*S. aureus*においてそのβ-lactamaseの産生率は67%といわれ<sup>1,2)</sup>、比較的多くβ-lactamaseを産生する菌であることが知られているが、眼科領域にも感染症の起炎菌として分離頻度も高く、感染症状も重篤となり重要な菌として認識されている。この菌に対するBRL 28500のMIC分布であるが、BRL 28500に配合されているCVAは*S. aureus*から産生されるβ-lactamaseに対し阻害効果があることからBRL 28500をTIPCと比較しながら検討した。

MIC<sub>50</sub>をみると、TIPCは3.13 µg/ml、BRL 28500は1.56 µg/mlと1段階の差が両者に認められ、MIC<sub>90</sub>になるとTIPCは50 µg/ml、BRL 28500は6.25 µg/mlとなりその差は広がり、BRL 28500がTIPCより配合の理論通り抗菌力の強いことが知られた。

一方、*S. epidermidis*は、そのβ-lactamase産生率は26.3%といわれ<sup>1,2)</sup>、*S. aureus*に比しその産生率は低いが、opportunistic pathogenとして知られており無視し得ない菌であり、眼科領域では分離頻度の最も高い菌として良く知られているものである。やはりこの菌から産

Table 2 Concentration of TIPC after i.v. administration of BRL28500 50mg/kg in rabbits

hour	µg/ml	Serum	Aqueous humor	Tear	Aq.humor-serum ratio (%)	Tear-serum ratio (%)
0.5		30.5	0.54	13.0	1.7	42.6
1		12.5	0.26	2.8	2.1	22.9
2		1.1	0.1	1.4	9.0	127.2
3		0.1	<0.1	—	—	—
4		<0.1	—	—	—	—
6		—	—	—	—	—

Table 3 Clinical results of BRL28500

Case				Clinical diagnosis	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated bacteria	Clinical effect	Side effect
Name	Sex	Age	B.W. (kg)							
T.T.	M	37	78	Ulcus corneae serpens (rs)	1.6	3	4.8	<i>E. agglomerans</i>	Effective	None

生される  $\beta$ -lactamase も CVA によって阻害されるといわれており、この菌に対する MIC 分布を BRL 28500 と TIPC を比較しながら検討した。MIC<sub>50</sub> をみると TIPC は 3.13  $\mu\text{g/ml}$ 、BRL 28500 は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  となり、BRL 28500 は TIPC より 2 段階低い。また MIC<sub>90</sub> では TIPC は  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ 、BRL 28500 は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  を示し、TIPC より BRL 28500 の抗菌力が強いことが知られた。

次に *E. agglomerans* であるが、この菌種はわれわれのクリニックでは 10 年来比較的多く分離される菌である。*Enterobacter* sp. の  $\beta$ -lactamase 産生率は 58.3% といわれ<sup>1,2)</sup>、CVA の阻害効果は認められないといわれており、TIPC は逆にこの  $\beta$ -lactamase に対しては安定とされている。*E. agglomerans* に対する MIC 分布を BRL 28500 と TIPC を比較しながら検討すると、MIC<sub>50</sub> では TIPC は 3.13  $\mu\text{g/ml}$ 、BRL 28500 も 3.13  $\mu\text{g/ml}$  と両者に抗菌力の差はなく、MIC<sub>90</sub> でも TIPC、BRL 28500 とともに 25  $\mu\text{g/ml}$  にて、やはり抗菌力に差がなく、CVA の阻害効果のない  $\beta$ -lactamase を産生するこの菌に対しては BRL 28500 の配合剤としての有用性は認められなかった。

## 2. 家兎の血清、房水および涙液内濃度

3 kg 前後の成熟白色家兎に BRL 28500 50 mg/kg/ml を one shot にて静注し、TIPC の血清、房水、涙液内濃度を測定した。まず房水内移行と涙液内移行を検討すると、房水内移行は投与後 30 分にピークがあり 0.54  $\mu\text{g/ml}$  を示し、3 時間後では  $< 0.1 \mu\text{g/ml}$  と移行が悪く、持続も短いものであった。一方、涙液内移行をみると、ピークは 30 分にあり、13.0  $\mu\text{g/ml}$  と高濃度が認められ、2 時間後 1.4  $\mu\text{g/ml}$  を示したが、3 時間後には移行は認められなかった。BRL 28500 中の TIPC の移行は房水内移行より涙液内移行が良好であることが知られ、

これが BRL 28500 の特長と思われる。一方、血清内移行は投与後 30 分にてピークとなり 30.5  $\mu\text{g/ml}$  を示し、1 時間後 12.5  $\mu\text{g/ml}$  と高濃度移行したが、4 時間後には  $< 0.1 \mu\text{g/ml}$  と急速に減少した。これら BRL 28500 の移行からみて、本剤は臨床的に血管の豊富な眼組織や眼球附属器の感染症に有効と思われ、また、涙液内移行が良好なことから角膜感染症にも効果があると思われる。

## 3. 臨床成績

治療不十分なため悪化した匍行性角膜潰瘍に BRL 28500 1.6 g を 1 日 1 回、生理食塩液 100 ml に溶解し 40 分にて点滴し、3 日間投与した結果、角膜潰瘍部の縮小、眼痛、異物感、結膜充血等の症状の軽減が認められた。BRL 28500 投与前の患眼側の結膜囊からの分泌物の培養で *E. agglomerans* が検出された。*Enterobacter* sp. より産生される  $\beta$ -lactamase は一般に CVA の阻害効果はないといわれている<sup>1,2)</sup>が、TIPC に耐性のある *Enterobacter* に対し CVA を TIPC と同時に作用させたところ殺菌的に作用した<sup>3)</sup>との報告もあり、本菌の場合 TIPC の感受性試験は施行出来なかったが、臨床効果の発現の速やかな点からみて TIPC に感受性が高かったものと思われる。しかし、CVA の作用も無視出来ないものであった。

## 文 献

- 1) BRL 28500 概要, ビーチャム薬品, 明治製菓
- 2) BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) Chemotherapy 31, S-2, 1983
- 3) PAISLEY, J. W. & J. A. WASHINGTON II: Combined activity of clavulanic acid and ticarcillin against ticarcillin-resistant gram-negative bacilli. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 14: 224~227, 1978

## STUDIES ON BRL 28500 IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

HIROSHI HATANO

Department of ophthalmology, Iwaki Municipal Joban Hospital

KAZUYO WAKAMATSU

Clinical laboratory, Iwaki Municipal Joban Hospital

Fundamental and clinical studies on BRL 28500 (clavulanic acid-ticarcillin) were carried out in the field of ophthalmology and the following results were obtained.

1. The MIC<sub>90</sub> of BRL 28500 and TIPC against *E. agglomerans* isolated from infectious eye disease were 25 µg/ml. The MIC<sub>90</sub> of BRL 28500 against *S. aureus* was 6.25 µg/ml and one of TIPC was 50 µg/ml. The MIC<sub>90</sub> of BRL 28500 against *S. epidermidis* was 6.25 µg/ml and one of TIPC was ≥100 µg/ml. Antibacterial activity of BRL 28500 against Staphylococci is superior to one of TIPC.

2. High concentration of TIPC in tear and low concentration of TIPC in aqueous humor were detected after intravenous administration of 50 mg/kg BRL 28500 in rabbits and serum concentration of TIPC in rabbit peaked 30 minutes after administration and the peak serum level was 30.5 µg/ml.

3. BRL 28500 was administered 1.6 g t. i. d. to one patient with ulcer corneae serpens and its clinical effect was effective. As for side effect, clinical symptoms were not observed.