

## 成人における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) 及び Ticarcillin 投与時の糞便内細菌叢への影響

本 廣 孝・川 上 晃・荒 卷 雅 史・田 中 耕 一・古 賀 達 彦  
 島 田 康・富 田 尚 文・阪 田 保 隆・藤 本 保・西 山 亨  
 久 田 直 樹・石 本 耕 治・富 永 薫・山 下 文 雄  
 久留米大学医学部小児科学教室

新しく開発された CVA-K と TIPC を力価比 1:15 で配合した注射用抗生物質 BRL 28500 と対照薬として TIPC を 20 歳から 26 歳の健康男性 12 例中各 6 例に BRL 28500 または TIPC を各々 1 回投与量 3,200, 3,000 mg, 1 日 2 回 (朝, 夕), one shot 静注で 5 日間投与し, 各薬剤の糞便内細菌叢に対する影響をみた。また, 糞便中の CVA と TIPC 濃度および分離株に対する BRL 28500 に対する BRL 28500 と TIPC の薬剤感受性を測定し, さらに薬剤による副作用及び臨床検査値への影響を検討した。

1. BRL 28500 (3,200 mg×2) 投与例の糞便内細菌叢では, *Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* の平均菌数は投与開始 5 日後及び投与終了 3 日後に投与開始前の検査日より 2~3 段階高い菌数を示し, *Klebsiella* spp. もほぼ同時期より検出例が多くなったが, *Staphylococcus* spp. は逆に検出例が少なくなった。これらの変化は, いずれも投与終了 5 または 10 日後には回復した。その他のグラム陰性桿菌, グラム陽性菌および嫌気性菌には影響はみられなかった。TIPC (3,000 mg×2) 投与例では, *Klebsiella* spp. および *Staphylococcus* spp. が BRL 28500 と類似した傾向を示したが, *E. coli* の菌数は TIPC 投与により影響されず, その他の菌にも影響はみられなかった。

2. 糞便中の CVA と TIPC 濃度は, BRL 28500 あるいは TIPC 投与例のすべての測定日で, 検出限界以下であった。

3. BRL 28500 あるいは TIPC 投与例からの分離株に対する MIC の比較では, BRL 28500 は TIPC よりも低い値を示し, とくにグラム陰性桿菌に対して諸家の報告と類似したものであった。

4. BRL 28500, TIPC 投与例共に副作用の出現はなく, 臨床検査値への影響では BRL 28500 投与例で GOT の異常上昇が 2 例にみられた。一方, TIPC ではすべて検査値で異常値を呈した例はなかった。

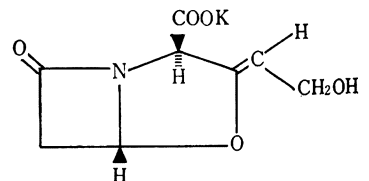
英国ビーチャム社が開発した  $\beta$ -lactamase 阻害剤である potassium clavulanate (CVA-K)<sup>1)</sup> は Fig. 1 に示したような構造式を有し, その化学名は potassium (Z)-(2R, 5R)-3-(2-hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo [3.2.0]-heptane-2-carboxylate で, それ自身の抗菌作用は非常に弱いことから, 単独で臨床に応用することはできないが, 種々の細菌が産生する  $\beta$ -lactamase と不可逆的に結合し, その酵素活性を不活化することから, 本邦では既に CVA-K と amoxicillin (AMPC) の力価比 1:2 からなる経口剤が発売されている。

BRL 28500 は前述の CVA-K と広域抗菌スペクトルを有する penicillin 系の注射剤である ticarcillin (TIPC) を力価比 1:15 で配合した注射用抗生物質製剤で, TIPC の短所である penicillinase 型の  $\beta$ -lacta-

mase に不安定である欠点を補っており, 第 33 回日本化学療法学会総会において新薬シンポジウムにとりあげられ, その基礎的検討及び成人での臨床評価が論じられたが<sup>2)</sup>, 本剤をヒトに投与した場合の糞便内細菌叢に対する影響を検索した成績はない。

そこで成人に BRL 28500 と対照薬として TIPC を one shot 静注で投与し, 糞便内細菌叢の変動を観察,

Fig. 1 Chemical structure of CVA-K



両薬剤投与時における糞便中の濃度を測定、分離株の BRL 28500 と TIPC に対する薬剤感受性試験を実施すると共に副作用を検討したので、その成績を報告する。

### I. 検討方法

#### 1. 糞便内細菌叢の変動

##### 1) 対象者

20 歳から 26 歳、平均 22.5 歳、体重 54~92 kg、平均 67.9 kg の健康男性 12 例を対象とした。

##### 2) 投与方法

対象者 12 例を任意に 6 例ずつ 2 群にわけ、I 群は BRL 28500 1 回 3,200 mg、II 群に対しては TIPC 1 回 3,000 mg を使用し、両群共に 1 日 2 回（朝、夕）、one shot 静注で延べ 6 日間、実質 5 日間投与した。

##### 3) 糞便内細菌数測定日

測定日は両投与群共に投与開始前 5 日、投与開始日、投与開始 3 日後、投与開始 5 日後（投与終了日）、投与終了 3、5、10 日後とした。

##### 4) 糞便内細菌数測定方法

排便後直ちに攪拌し、その 1 g を光岡の培地 [Brain heart infusion broth (Difco) 37.0 g, Resazurin 0.1% alcoholic solution (Wako) 1.0 ml, L-Cystein-HCl·H<sub>2</sub>O (Wako) 0.5 g, Bact agar (Difco) 1.0 g, Deionized water 1,000 ml] の 9.0 ml に入れ、よく混和後、Dilution buffer A [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> special grade (Wako) 4.5 g, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> special grade 6.0 g, L-Cystein-HCl·H<sub>2</sub>O (Wako) 0.5 g, Polysorbate-80 (Katayama) 0.5 g, Resazurin 0.1% alcoholic solution (Wako) 1.0 ml, Bacto agar (Difco), Deionized water 1,000 ml] で 100 倍液階希釈し、その 0.1 ml を 5% 綿羊脱纖維血液加 Phenylethyl alcohol agar (BBL), DHL agar (Eiken), NAC agar (Eiken), Staphylococcus agar No. 110 (Eiken), 1.5% Bact agar (Difco) 加 SF broth (Eiken), Candida GE agar (Nissui) に塗抹し、30°C、48 時間好気培養、GAM agar (Nissui), Bacteroides agar (Nissui) にも塗抹し、30°C、48 時間 Gaspak 法 (BBL) で嫌気培養後に種々の細菌につき菌数の測定を行い、主に minitek (BBL) を用いて菌種の同定を実施したが、この際、嫌気性菌は *Bacteroides* spp. までの同定にとどめた。なお、*Clostridium difficile* の検索は Allen の方法<sup>3)</sup>に準じて実施した。

#### 2. 糞便中薬剤濃度測定

##### 1) 対象者

糞便中細菌数の測定と同じ 12 例につき菌数測定と同じ日、すなわち BRL 28500 か TIPC 投与開始前 5 日、投与開始日、投与開始 3 日後、投与開始 5 日後（投与終了日）、投与終了 3、5、10 日後の糞便につき各薬剤の濃

度を測定した。

##### 2) 測定方法

排出後便を直ちに凍結、採便法 2~8 日以内に自然溶解し、その糞便に 10 倍量の 0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 6.5) を加え、氷冷下で Homogenize 後、4°C で遠心分離 (10,000 r. p. m., 5 分) し、その上清を被検体として後述の各薬剤濃度測定方法に従った。

##### (1) CVA-K

*Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とする Large plate agar well 法で、培地は Nutrient agar (Oxoid) を使用し、標準曲線は TIPC を希釈時に用いた同じ液で CVA-K を希釈し作成すると共に被検体の濃度を測定し、糞便 1 g 中の濃度を算出したが、この際の検出限界は糞便 1 g 中 0.16 mg であった。

##### (2) TIPC

*Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10701 を検定菌とする Large plate agar well 法で、培地は Antibiotic medium No. 2 (Difco) を使用し、標準曲線は TIPC を 0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 6.5) で希釈し作成すると共に被検体の濃度を測定し、糞便 1 g 中の TIPC 濃度を算出したが、検出限界は糞便 1 g 中 1.56 mg であった。

#### 3. 薬剤感受性試験

分離株中 *Candida* spp. 及び嫌気性菌については薬剤感受性は測定せず、その他の菌種では BRL 28500 と TIPC 投与開始前 5 日、投与開始日、投与開始 3 日後、投与開始 5 日後、投与終了 3、5、10 日後の各菌種を 1 株ずつ at random に選び、投与開始前、投与中、投与終了後の 3 群に分け、BRL 28500 と TIPC に対する感受性を測定し、MIC の変化を比較した。

##### 1) 対象株

BRL 28500 投与例で *Enterobacteriaceae* の分離株中 *Escherichia coli* 52 株、*K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* 22 株、*Klebsiella oxytoca* 7 株、*Citrobacter freundii* 6 株、*Enterobacter agglomerans* 1 株の計 88 株、その他のグラム陰性桿菌では *P. aeruginosa* 8 株と *Pseudomonas fluorescens*, *Xanthomonas maltophilia* 各 1 株の計 10 株、グラム陽性球菌では *Staphylococcus aureus* 5 株、coagulase-negative Staphylococci 11 株、*Enterococcus faecalis* 19 株、*Enterococcus faecium* 7 株、*Micrococcus* sp. 4 株の計 46 株、TIPC 投与例では *Enterobacteriaceae* の分離株中 *E. coli* 49 株、*K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* 19 株、*K. oxytoca* 1 株、*C. freundii* 1 株、*E. cloacae* 3 株、*Enterobacter amnigenus* 1 株、*Hafnia alvei* 2 株の計 76 株、その他のグラム陰性桿菌では *P. aeruginosa* 6 株、グラム陽性

球菌では *S. aureus* 10 株, coagulase-negative Staphylococci 12 株, *E. faecalis* 13 株, *E. faecium* 9 株, 計 44 株, 総計 270 株を対象とした。

## 2) 薬剤感受性測定方法

化学療法学会標準法に従い寒天平板希釈法で測定した。すなわちいずれの菌性も増菌培地は Mueller-Hinton broth (Difco), 感受性測定培地は Mueller-Hinton agar (Difco) を使用し, 各菌種の採種菌量は  $10^8$  cells/ml のみとし, BRL 28500 と TIPC に対する感受性試験を実施した。

## 3) 副作用及び臨床検査

BRL 28500 及び TIPC 投与の 12 例につき各薬剤の投与開始日から投与終了 10 日後までの副作用の有無を観察すると共に, 各薬剤投与開始前と投与終了 3 日後に一般検血〔赤血球数, 白血球数, 白血球百分率, ヘモグロビン (Hb), ヘマトクリット (Ht), 血小板数〕, プロトロンビン時間, 血清生化学的検査〔総蛋白, A/G 比, 総ビリルビン, 総コレステロール, GOT, GPT, Al-P, LDH, BUN, Creatinine, 血清電解質 (Na, K, Cl)〕及び尿検査 (pH, 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣) を実施し, 臨床検査値への影響をチェックした。

## II. 成績

### 1. 糞便内細菌叢の変動

#### 1) BRL 28500 投与例

##### (1) 投与開始前 5 日

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は全例が  $2.7 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g, 平均  $1.8 \times 10^7$  cells/g で, *Klebsiella* spp. は 2 例が各々  $1.6 \times 10^4$ ,  $4.0 \times 10^2$  cells/g, *Citrobacter* spp. も 2 例のみが各々  $1.0 \times 10^6$ ,  $7.0 \times 10^2$  cells/g を示し, *Enterobacteriaceae* 全体でみると全例が  $2.9 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g 域にあり, 平均  $1.8 \times 10^7$  cells/g で, 他のグラム陰性桿菌は *Pseudomonas* spp. が 2 例に分離され各々  $5.0 \times 10^2$ ,  $9.0 \times 10^2$  cells/g を呈した。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* spp. は 2 例のみが各々  $2.0 \times 10^2$ ,  $3.0 \times 10^4$  cells/g で, *Enterococcus* spp. は全例が  $3.0 \times 10^4 \sim 1.1 \times 10^8$  cells/g, 平均  $2.0 \times 10^7$  cells/g, *Micrococcus* spp. は 3 例が  $6.0 \times 10^2 \sim 2.0 \times 10^6$  cells/g, *Candida* spp. では 2 例のみが各々  $1.0 \times 10^2$ ,  $2.7 \times 10^3$  cells/g を示した。

嫌気性菌中 *Bacteroides* spp. は全例から検出され  $1.0 \times 10^{10} \sim 1.1 \times 10^{11}$  cells/g, 平均  $4.3 \times 10^{10}$  cells/g で, *C. difficile* は分離されなかったが, Case 1 の 1 例のみに Toxin が検出された。

総嫌気性菌数は  $2.0 \times 10^{10} \sim 5.0 \times 10^{11}$  cells/g, 平均  $2.2 \times 10^{11}$  cells/g であった (Tables 1~8, Fig. 2)。

## (2) 投与開始日

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は投与開始前 5 日と同じく全例から分離され,  $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g, 平均  $3.7 \times 10^7$  cells/g で, 投与開始前 5 日の平均菌数と同台を示し, *Klebsiella* spp. と *Enterobacter* spp. が各 1

Table 1 Bacterial flora in feces of healthy volunteers administered BRL28500 (3,200mg $\times$ 2, i.v.)

—5 days before administration—

Case No.	1	2	3	4	5	6	Mean
Name	J.S.	Y.T.	M.D.	T.S.	J.A.	T.F.	
Age(y), Sex	26, M	24, M	22, M	21, M	22, M	20, M	
Body weight(kg)	73.0	92.0	71.0	75.0	72.0	64.0	
Daily dose(g)	2	2	2	2	2	2	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	$2.7 \times 10^5$	$3.3 \times 10^5$	$2.0 \times 10^6$	$1.0 \times 10^8$	$4.0 \times 10^6$	$1.0 \times 10^6$	$1.8 \times 10^7$
<i>Klebsiella</i> spp.	$1.6 \times 10^4$	$4.0 \times 10^2$					$2.7 \times 10^3$
<i>Citrobacter</i> spp.				$1.0 \times 10^6$		$7.0 \times 10^2$	$1.6 \times 10^5$
<i>Enterobacter</i> spp.							
<i>H. alvei</i>							
<i>Enterobacteriaceae</i>	$2.9 \times 10^5$	$3.3 \times 10^5$	$2.0 \times 10^6$	$1.0 \times 10^8$	$4.0 \times 10^6$	$1.0 \times 10^6$	$1.8 \times 10^7$
<i>Pseudomonas</i> spp.					$5.0 \times 10^2$	$9.0 \times 10^2$	$2.3 \times 10^2$
<i>Staphylococcus</i> spp.		$2.0 \times 10^2$			$3.0 \times 10^4$		$5.0 \times 10^3$
<i>Enterococcus</i> spp.	$1.6 \times 10^6$	$6.1 \times 10^6$	$3.0 \times 10^4$	$1.1 \times 10^8$	$1.0 \times 10^6$	$1.9 \times 10^5$	$2.2 \times 10^7$
<i>Micrococcus</i> spp.	$2.0 \times 10^6$				$6.0 \times 10^2$	$6.0 \times 10^4$	$3.4 \times 10^5$
<i>Candida</i> spp.				$1.0 \times 10^2$	$2.7 \times 10^3$		$4.7 \times 10^2$
Total aerobes	$3.9 \times 10^6$	$6.4 \times 10^6$	$2.0 \times 10^6$	$2.1 \times 10^8$	$5.0 \times 10^6$	$1.2 \times 10^6$	$3.8 \times 10^7$
<i>Bacteroides</i> spp.	$1.0 \times 10^{10}$	$5.0 \times 10^{10}$	$6.0 \times 10^{10}$	$1.1 \times 10^{11}$	$1.0 \times 10^{10}$	$2.0 \times 10^{10}$	$4.3 \times 10^{10}$
Total anaerobes	$2.0 \times 10^{10}$	$4.3 \times 10^{11}$	$6.0 \times 10^{10}$	$3.1 \times 10^{11}$	$4.0 \times 10^{10}$	$5.0 \times 10^{11}$	$2.2 \times 10^{11}$

Table 2 Bacterial flora in feces of healthy volunteers administered BRL28500 (3,200mg×2, i.v.)

—just before administration—

Case No.	1	2	3	4	5	6	Mean
Name	J.S.	Y.T.	M.D.	T.S.	J.A.	T.F.	
Age(y.), Sex	26, M	24, M	22, M	21, M	22, M	20, M	
Body weight(kg)	73.0	92.0	71.0	75.0	72.0	64.0	
Daily dose(g)	2	2	2	2	2	2	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	$2.8 \times 10^6$	$1.0 \times 10^8$	$1.0 \times 10^8$	$1.2 \times 10^7$	$8.0 \times 10^6$	$1.0 \times 10^6$	$3.7 \times 10^7$
<i>Klebsiella</i> spp.						$2.0 \times 10^2$	$3.3 \times 10$
<i>Citrobacter</i> spp.							
<i>Enterobacter</i> spp.					$2.2 \times 10^3$		$3.7 \times 10^2$
<i>H. alvei</i>							
<i>Enterobacteriaceae</i>	$2.8 \times 10^6$	$1.0 \times 10^8$	$1.0 \times 10^8$	$1.2 \times 10^7$	$8.0 \times 10^6$	$1.0 \times 10^6$	$3.7 \times 10^7$
<i>Pseudomonas</i> spp.		$9.0 \times 10^2$				$4.0 \times 10^2$	$2.2 \times 10^2$
<i>Staphylococcus</i> spp.			$1.5 \times 10^3$	$1.0 \times 10^4$	$1.0 \times 10^4$	$8.0 \times 10^4$	$1.7 \times 10^4$
<i>Enterococcus</i> spp.	$2.8 \times 10^5$	$1.0 \times 10^{10}$	$2.3 \times 10^7$	$9.0 \times 10^8$		$3.7 \times 10^5$	$1.8 \times 10^6$
<i>Micrococcus</i> spp.							
<i>Candida</i> spp.		$1.0 \times 10^2$		$7.0 \times 10^2$	$4.1 \times 10^3$		$8.2 \times 10^2$
Total aerobes	$3.1 \times 10^6$	$1.1 \times 10^{10}$	$1.2 \times 10^8$	$9.1 \times 10^8$	$8.0 \times 10^6$	$1.4 \times 10^5$	$1.8 \times 10^9$
<i>Bacteroides</i> spp.	$4.0 \times 10^{10}$	$4.0 \times 10^{10}$	$3.0 \times 10^{10}$	$1.9 \times 10^{11}$	$1.2 \times 10^{11}$	$1.0 \times 10^{11}$	$8.7 \times 10^{10}$
Total anaerobes	$6.0 \times 10^{10}$	$7.0 \times 10^{10}$	$7.0 \times 10^{10}$	$1.9 \times 10^{11}$	$2.6 \times 10^{11}$	$2.3 \times 10^{11}$	$1.5 \times 10^{11}$

Table 3 Bacterial flora in feces of healthy volunteers administered BRL28500 (3,200mg×2, i.v.)

—3 days under administration—

Case No.	1	2	3	4	5	6	Mean
Name	J.S.	Y.T.	M.D.	T.S.	J.A.	T.F.	
Age(y.), Sex	26, M	24, M	22, M	21, M	22, M	20, M	
Body weight(kg)	73.0	92.0	71.0	75.0	72.0	64.0	
Daily dose(g)	2	2	2	2	2	2	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>		$4.3 \times 10^7$	$1.0 \times 10^8$	$1.2 \times 10^9$	$1.0 \times 10^8$	$7.0 \times 10^4$	$2.4 \times 10^6$
<i>Klebsiella</i> spp.	$1.4 \times 10^7$			$2.0 \times 10^8$	$3.4 \times 10^7$	$3.3 \times 10^5$	$4.1 \times 10^7$
<i>Citrobacter</i> spp.					$1.0 \times 10^6$		$1.7 \times 10^5$
<i>Enterobacter</i> spp.							
<i>H. alvei</i>							
<i>Enterobacteriaceae</i>	$1.4 \times 10^7$	$4.3 \times 10^7$	$1.0 \times 10^8$	$1.4 \times 10^9$	$1.4 \times 10^8$	$4.0 \times 10^5$	$2.8 \times 10^8$
<i>Pseudomonas</i> spp.						$2.0 \times 10^4$	$3.3 \times 10^3$
<i>Staphylococcus</i> spp.			$6.0 \times 10^4$	$4.8 \times 10^3$	$2.0 \times 10^6$	$1.0 \times 10^2$	$3.4 \times 10^5$
<i>Enterococcus</i> spp.	$1.0 \times 10^8$	$2.0 \times 10^8$	$6.1 \times 10^7$	$1.5 \times 10^8$	$5.0 \times 10^8$	$1.1 \times 10^4$	$1.7 \times 10^8$
<i>Micrococcus</i> spp.		$1.0 \times 10^4$					$1.7 \times 10^3$
<i>Candida</i> spp.				$8.6 \times 10^3$	$2.6 \times 10^5$		$4.5 \times 10^4$
Total aerobes	$1.1 \times 10^8$	$2.4 \times 10^8$	$1.6 \times 10^8$	$1.6 \times 10^9$	$6.4 \times 10^8$	$4.3 \times 10^5$	$4.5 \times 10^8$
<i>Bacteroides</i> spp.	$1.0 \times 10^{10}$	$6.0 \times 10^{10}$	$6.0 \times 10^{10}$	$6.3 \times 10^9$	$1.0 \times 10^{10}$	$4.0 \times 10^9$	$2.5 \times 10^{10}$
Total anaerobes	$1.0 \times 10^{10}$	$1.6 \times 10^{11}$	$6.0 \times 10^{10}$	$3.0 \times 10^{10}$	$8.0 \times 10^{10}$	$5.0 \times 10^{10}$	$6.5 \times 10^{10}$

Table 4 Bacterial flora in feces of healthy volunteers administered BRL28500 (3,200mg×2, i.v.)  
—5 days under administration—

Case No.	1	2	3	4	5	6	Mean
Name	J.S.	Y.T.	M.D.	T.S.	J.A.	T.F.	
Age(y.), Sex	26, M	24, M	22, M	21, M	22, M	20, M	
Body weight(kg)	73.0	92.0	71.0	75.0	72.0	64.0	
Daily dose(g)	2	2	2	2	2	2	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>		$1.9 \times 10^9$	$8.1 \times 10^{10}$	$1.3 \times 10^9$	$2.5 \times 10^7$		$1.4 \times 10^{10}$
<i>Klebsiella</i> spp.	$1.0 \times 10^8$	$5.1 \times 10^2$	$2.0 \times 10^2$	$5.7 \times 10^7$	$3.0 \times 10^6$	$1.0 \times 10^6$	$2.7 \times 10^7$
<i>Citrobacter</i> spp.							
<i>Enterobacter</i> spp.							
<i>H. alvei</i>							
<i>Enterobacteriaceae</i>	$1.0 \times 10^8$	$1.9 \times 10^9$	$8.1 \times 10^{10}$	$1.4 \times 10^9$	$2.8 \times 10^7$	$1.0 \times 10^6$	$1.4 \times 10^{10}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$1.0 \times 10^2$				$5.2 \times 10^3$		$8.8 \times 10^2$
<i>Staphylococcus</i> spp.							
<i>Enterococcus</i> spp.	$2.0 \times 10^8$	$1.1 \times 10^9$	$1.0 \times 10^{10}$	$1.0 \times 10^9$	$2.0 \times 10^8$		$2.1 \times 10^9$
<i>Micrococcus</i> spp.							
<i>Candida</i> spp.		$1.0 \times 10^2$	$3.0 \times 10^2$	$2.4 \times 10^3$	$1.2 \times 10^5$	$2.6 \times 10^3$	$2.1 \times 10^4$
Total aerobes	$3.0 \times 10^8$	$3.0 \times 10^9$	$9.1 \times 10^{10}$	$2.4 \times 10^9$	$2.3 \times 10^8$	$1.0 \times 10^6$	$1.6 \times 10^{10}$
<i>Bacteroides</i> spp.	$4.3 \times 10^9$	$8.0 \times 10^{10}$	$2.2 \times 10^{11}$	$4.0 \times 10^{10}$	$4.0 \times 10^{10}$	$2.5 \times 10^6$	$6.4 \times 10^9$
Total anaerobes	$8.0 \times 10^{10}$	$2.3 \times 10^{11}$	$7.1 \times 10^{11}$	$1.0 \times 10^{11}$	$4.0 \times 10^{10}$	$1.0 \times 10^{10}$	$2.0 \times 10^{11}$

Table 5 Bacterial flora in feces of healthy volunteers administered BRL28500 (3,200mg×2, i.v.)  
—3 days after administration—

Case No.	1	2	3	4	5	6	Mean
Name	J.S.	Y.T.	M.D.	T.S.	J.A.	T.F.	
Age(y.), Sex	26, M	24, M	22, M	21, M	22, M	20, M	
Body weight(kg)	73.0	92.0	71.0	75.0	72.0	64.0	
Daily dose(g)	2	2	2	2	2	2	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	$2.0 \times 10^6$	$2.0 \times 10^6$	$3.3 \times 10^7$	$2.0 \times 10^{10}$	$8.0 \times 10^8$	$1.8 \times 10^5$	$3.5 \times 10^9$
<i>Klebsiella</i> spp.	$1.0 \times 10^8$	$1.0 \times 10^8$	$5.0 \times 10^4$	$1.0 \times 10^{10}$		$8.2 \times 10^6$	$1.7 \times 10^9$
<i>Citrobacter</i> spp.		$9.0 \times 10^2$					$1.5 \times 10^2$
<i>Enterobacter</i> spp.							
<i>H. alvei</i>							
<i>Enterobacteriaceae</i>	$1.0 \times 10^8$	$1.0 \times 10^8$	$3.3 \times 10^7$	$3.0 \times 10^{10}$	$8.0 \times 10^8$	$8.4 \times 10^6$	$5.2 \times 10^9$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$1.0 \times 10^8$		$1.0 \times 10^4$			$3.0 \times 10^4$	$1.7 \times 10^7$
<i>Staphylococcus</i> spp.				$1.0 \times 10^4$		$1.0 \times 10^2$	$1.7 \times 10^3$
<i>Enterococcus</i> spp.	$4.0 \times 10^8$	$1.1 \times 10^9$	$3.9 \times 10^7$	$2.2 \times 10^9$	$4.1 \times 10^5$	$9.2 \times 10^3$	$6.2 \times 10^8$
<i>Micrococcus</i> spp.							
<i>Candida</i> spp.		$1.0 \times 10^2$		$1.0 \times 10^4$	$1.1 \times 10^5$	$6.0 \times 10^4$	$3.0 \times 10^4$
Total aerobes	$6.0 \times 10^8$	$1.2 \times 10^9$	$7.2 \times 10^7$	$3.2 \times 10^{10}$	$8.0 \times 10^8$	$8.5 \times 10^6$	$5.8 \times 10^9$
<i>Bacteroides</i> spp.	$2.0 \times 10^{10}$	$4.0 \times 10^8$	$8.0 \times 10^{10}$	$2.3 \times 10^{11}$	$3.9 \times 10^{11}$	$4.2 \times 10^{11}$	$1.9 \times 10^{11}$
Total anaerobes	$1.7 \times 10^{11}$	$3.1 \times 10^{11}$	$3.3 \times 10^{11}$	$2.6 \times 10^{11}$	$5.6 \times 10^{11}$	$9.7 \times 10^{11}$	$4.3 \times 10^{11}$

Table 6 Bacterial flora in feces of healthy volunteers administered BRL28500 (3,200mg×2, i.v.)

— 5 days after administration —

Case No.	1	2	3	4	5	6	Mean
Name	J.S.	Y.T.	M.D.	T.S.	J.A.	T.F.	
Age(y.), Sex	26, M	24, M	22, M	21, M	22, M	20, M	
Body weight(kg)	73.0	92.0	71.0	75.0	72.0	64.0	
Daily dose(g)	2	2	2	2	2	2	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	$1.0 \times 10^8$	$3.0 \times 10^8$	$1.0 \times 10^8$	$1.6 \times 10^9$	$2.0 \times 10^8$	$3.2 \times 10^5$	$3.8 \times 10^8$
<i>Klebsiella</i> spp.	$1.0 \times 10^6$			$7.0 \times 10^7$		$1.0 \times 10^4$	$1.2 \times 10^7$
<i>Citrobacter</i> spp.		$4.1 \times 10^3$				$9.5 \times 10^2$	$8.4 \times 10^2$
<i>Enterobacter</i> spp.							
<i>H. alvei</i>							
<i>Enterobacteriaceae</i>	$1.0 \times 10^8$	$3.0 \times 10^8$	$1.0 \times 10^8$	$1.7 \times 10^9$	$2.0 \times 10^8$	$3.3 \times 10^5$	$3.9 \times 10^8$
<i>Pseudomonas</i> spp.						$1.0 \times 10^2$	$1.7 \times 10$
<i>Staphylococcus</i> spp.						$5.0 \times 10^4$	$8.3 \times 10^3$
<i>Enterococcus</i> spp.	$2.0 \times 10^8$	$3.1 \times 10^7$	$1.9 \times 10^7$	$9.1 \times 10^8$	$3.5 \times 10^4$	$8.9 \times 10^3$	$1.9 \times 10^8$
<i>Micrococcus</i> spp.							
<i>Candida</i> spp.		$1.0 \times 10^2$		$1.3 \times 10^3$	$3.0 \times 10^4$	$8.0 \times 10^2$	$5.4 \times 10^3$
Total aerobes	$3.0 \times 10^8$	$3.3 \times 10^8$	$1.2 \times 10^8$	$2.6 \times 10^9$	$2.0 \times 10^8$	$3.9 \times 10^5$	$5.8 \times 10^8$
<i>Bacteroides</i> spp.	$1.9 \times 10^{11}$	$5.0 \times 10^5$	$2.9 \times 10^{11}$	$2.1 \times 10^{11}$	$7.0 \times 10^{10}$	$6.0 \times 10^{10}$	$1.4 \times 10^{11}$
Total anaerobes	$8.0 \times 10^{11}$	$1.3 \times 10^{11}$	$4.9 \times 10^{11}$	$2.2 \times 10^{11}$	$3.0 \times 10^{11}$	$1.0 \times 10^{11}$	$3.4 \times 10^{11}$

Table 7 Bacterial flora in feces of healthy volunteers administered BRL28500 (3,200mg×2, i.v.)

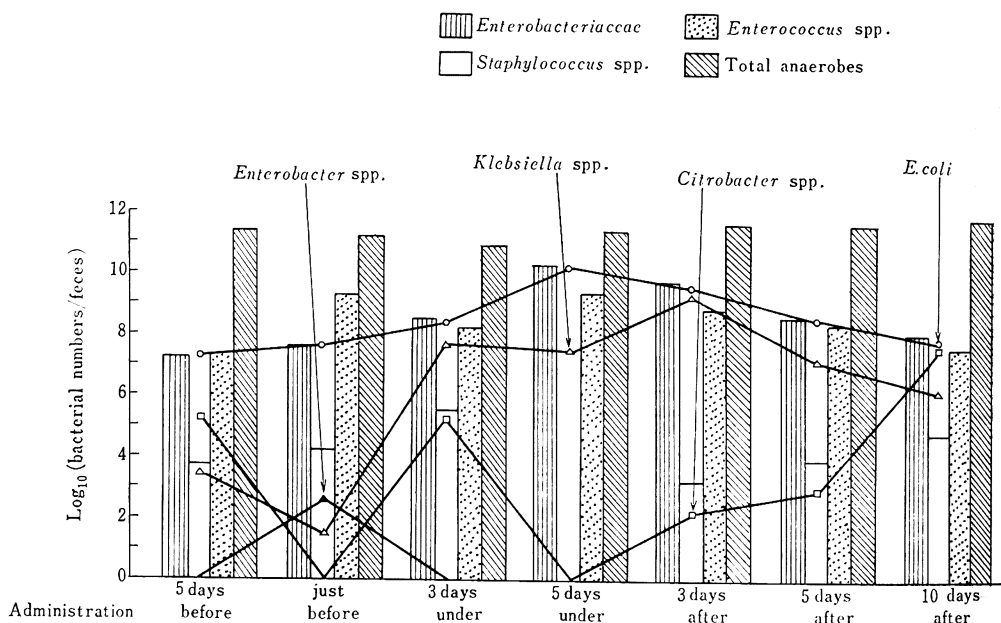
— 10 days after administration —

Case No.	1	2	3	4	5	6	Mean
Name	J.S.	Y.T.	M.D.	T.S.	J.A.	T.F.	
Age(y.), Sex	26, M	24, M	22, M	21, M	22, M	20, M	
Body weight(kg)	73.0	92.0	71.0	75.0	72.0	64.0	
Daily dose(g)	2	2	2	2	2	2	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	$2.5 \times 10^8$	$1.0 \times 10^7$	$2.0 \times 10^6$	$2.4 \times 10^8$	$1.0 \times 10^8$		$6.3 \times 10^7$
<i>Klebsiella</i> spp.		$5.6 \times 10^6$		$2.0 \times 10^6$		$4.9 \times 10^5$	$1.3 \times 10^6$
<i>Citrobacter</i> spp.	$2.3 \times 10^8$						$3.8 \times 10^7$
<i>Enterobacter</i> spp.							
<i>H. alvei</i>							
<i>Enterobacteriaceae</i>	$2.6 \times 10^8$	$1.6 \times 10^7$	$2.0 \times 10^6$	$2.4 \times 10^8$	$1.0 \times 10^8$	$4.9 \times 10^5$	$1.0 \times 10^8$
<i>Pseudomonas</i> spp.							
<i>Staphylococcus</i> spp.	$1.2 \times 10^3$	$2.8 \times 10^5$			$6.0 \times 10^4$	$1.2 \times 10^4$	$5.9 \times 10^4$
<i>Enterococcus</i> spp.	$2.0 \times 10^6$	$2.0 \times 10^6$	$6.3 \times 10^5$	$2.0 \times 10^8$	$3.0 \times 10^4$	$1.3 \times 10^4$	$3.4 \times 10^7$
<i>Micrococcus</i> spp.							
<i>Candida</i> spp.			$2.0 \times 10^2$	$2.5 \times 10^3$	$1.0 \times 10^5$		$1.7 \times 10^4$
Total aerobes	$2.6 \times 10^8$	$1.8 \times 10^7$	$2.6 \times 10^6$	$4.4 \times 10^8$	$1.0 \times 10^8$	$5.2 \times 10^5$	$1.3 \times 10^8$
<i>Bacteroides</i> spp.	$7.0 \times 10^{11}$	$1.1 \times 10^9$	$2.0 \times 10^{10}$	$2.0 \times 10^{11}$	$3.0 \times 10^{10}$	$1.4 \times 10^{11}$	$1.8 \times 10^{11}$
Total anaerobes	$7.0 \times 10^{11}$	$1.7 \times 10^{12}$	$3.0 \times 10^{10}$	$3.0 \times 10^{11}$	$1.7 \times 10^{11}$	$4.8 \times 10^{11}$	$5.6 \times 10^{11}$

Table 8 Toxin production of *C. difficile* in feces of healthy volunteers administered BRL28500 (3,200mg×2,i.v.)

Case No.	5 days before	Just before	3 days under	5 days under	3 days after	5 days after	10 days after
1	+	+	+	-	-	-	-
2	-	+	+	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-

Fig. 2 Bacterial flora in feces of healthy volunteers administered BRL 28500 (3, 200 mg×2, i. v.)



例のみに検出され、各々  $2.0 \times 10^2$ ,  $2.2 \times 10^3$  cells/g, *Enterobacteriaceae* 全体でみると全例が  $1.0 \times 10^8 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g 域にあり、平均  $3.7 \times 10^7$  cells/g で、投与開始前5日の平均菌数と同台を呈し、その他のグラム陰性桿菌は *Pseudomonas* spp. が2例に分離され、各々  $9.0 \times 10^2$ ,  $4.0 \times 10^2$  cells/g であった。

グラム陰性菌中 *Staphylococcus* spp. は投与開始前5日より検出例は多く4例で、 $1.5 \times 10^3 \sim 8.0 \times 10^4$  cells/g, 平均  $1.7 \times 10^4$  cells/g, *Enterococcus* spp. は1例で分離されず、他5例は  $2.8 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^{10}$  cells/g, 平均  $1.8 \times 10^9$  cells/g で、投与開始前5日の平均菌数より2段階高い菌数を示した。*Micrococcus* spp. は全例から検出されず、*Candida* spp. は3例が  $1.0 \times 10^2 \sim 4.1 \times 10^3$  cells/g

であった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* spp. は全例が  $3.0 \times 10^{10} \sim 1.9 \times 10^{11}$  cells/g, 平均  $8.7 \times 10^{10}$  cells/g を呈し、投与開始前5日の平均菌数と同台で、*C. difficile* は分離されなかったが、Toxin が投与開始前5日と同じ Case 1 と新たに Case 2 の2例に認められた。総嫌気性菌数は全例が  $6.0 \times 10^{10} \sim 2.6 \times 10^{11}$  cells/g で、投与開始日と類似か同台の菌数、 $1.5 \times 10^{11}$  cells/g で、投与開始前5日の平均菌数と同台であった (Tables 2, 8, Fig. 2)。

### (3) 投与開始3日後

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は投与開始日に比べ2例が2段階高い菌数、2例が類似か同台の菌数、1例が2段階低い菌数で、1例からは検されなかったが、平均

では  $2.4 \times 10^8$  cells/g を示し、投与開始日の平均菌数に類似した。*Klebsiella* spp. は投与開始日より検出例は多く4例で、投与開始前5日と比較しても同様で  $3.3 \times 10^5 \sim 2.0 \times 10^8$  cells/g, 平均  $4.1 \times 10^7$  cells/g を呈し、*Citrobacter* spp. が1例に分離され  $1.0 \times 10^6$  cells/g であった。また、投与開始日及び投与開始前5日に検出された *Enterobacter* spp. は全例から分離されなかった。*Enterobacteriaceae* 全体でみると全例が  $4.0 \times 10^5 \sim 1.4 \times 10^9$  cells/g 域にあり、投与開始日より2例が2段階高い菌数、4例が類似か同台の菌数を示し、平均では  $2.8 \times 10^8$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に類似した。その他のグラム陰性桿菌は投与開始日に検出された *Pseudomonas* spp. の2例中1例のみが  $2.0 \times 10^4$  cells/g を呈し、投与開始日及び投与開始前5日の菌数に比べ2段階高かった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* spp. は投与開始日と同じ4例から分離され、投与開始日に比較し1例が2段階高い菌数、2例が類似の菌数、1例が2段階低い菌数を示し、平均では  $3.4 \times 10^5$  cells/g で投与開始日の平均菌数に類似した。*Enterococcus* spp. は投与開始日に検出されなかった1例を加えた全例から分離され、投与開始日より2例が3段階以上高い菌数、3例が類似か同台の菌数、1例が2段階低い菌数を呈し、平均は  $1.7 \times 10^8$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に類似した。*Micrococcus* spp. は1例のみから  $1.0 \times 10^4$  cells/g 分離され、*Candida* spp. は投与開始日に検出された3例中の1例からは分離されず、他2例は投与開始日に比べ2段階高い菌数が類似の菌数を示した。

嫌気性菌中 *Bacteroides* spp. は全例が  $4.0 \times 10^9 \sim 6.0 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、投与開始日に比較し、4例は類似か同台の菌数で、2例は2段階低い菌数を呈し、平均  $2.5 \times 10^{10}$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と同台で、*C. difficile* は検出されなかったが、投与開始日と同じ2例で Toxin が認められた。総嫌気性菌数は全例が  $1.0 \times 10^{10} \sim 1.6 \times 10^{11}$  cells/g で、いずれの例も投与開始日と類似か同台の菌数を示し、平均  $6.5 \times 10^{10}$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に類似した (Tables 3, 8, Fig. 2)。

#### (4) 投与開始5日後 (投与終了日)

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は2例から検出されず、他の4例中2例は投与開始日に比較し2段階高い菌数、2例は類似の菌数を呈し、平均  $1.4 \times 10^{10}$  cells/g で、投与開始日の平均菌数より3段階高く、*Klebsiella* spp. は投与開始前5日、投与開始日そして投与開始3日後よりも分離例は多く、全例が  $2.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g 域、平均  $2.7 \times 10^7$  cells/g で、投与開始日と投与開始前5日に検出された *Citrobacter* spp. と *Enterobacter* spp. は分

離されなかった。*Enterobacteriaceae* 全体でみると全例が  $1.0 \times 10^8 \sim 8.1 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、投与開始日に比べ3例が2段階高い菌数、3例が類似か同台の菌数を示し、平均では  $1.4 \times 10^{10}$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に比較し3段階高い菌数を呈した。その他のグラム陰性桿菌は *Pseudomonas* spp. が投与開始日とは異なった2例から各々  $1.0 \times 10^2$ ,  $5.2 \times 10^3$  cells/g 検出された。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* spp. は全例、*Enterococcus* spp. では1例から分離されず、検出された *Enterococcus* spp. の5例中3例は投与開始日より3段階以上高い菌数、2例は類似の菌数を示し、平均  $2.1 \times 10^9$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と同台であった。*Micrococcus* spp. は全例から分離されず、*Candida* spp. は投与開始日より検出例が多く5例で、投与開始5日、投与開始3日後と比べて同様で  $1.0 \times 10^2 \sim 1.2 \times 10^5$  cells/g, 平均  $2.1 \times 10^4$  cells/g であった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* spp. は全例が  $2.5 \times 10^6 \sim 2.2 \times 10^{11}$  cells/g 域にあり、投与開始日に比較し5例が類似か同台の菌数、1例が5段階低い菌数を呈し、平均  $6.4 \times 10^{10}$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と同台で、*C. difficile* は分離されず、Toxin も全例に検出できなかった。総嫌気性菌数は全例が  $1.0 \times 10^{10} \sim 7.1 \times 10^{11}$  cells/g で、いずれの例も投与開始日と類似か同台の菌数を示し、平均  $2.0 \times 10^{11}$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と同台であった (Tables 4, 8, Fig. 2)。

#### (5) 投与終了3日後

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は全例が  $1.8 \times 10^5 \sim 2.0 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、投与開始日より2例が2段階以上高い菌数、3例が類似か同台の菌数、1例が2段階低い菌数を呈し、平均  $3.5 \times 10^9$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に比べ2段階高く、*Klebsiella* spp. は投与開始5日後より分離例は1例少なかったが、投与開始日および投与開始前5日に比較し多く、5例が  $5.0 \times 10^4 \sim 1.0 \times 10^{10}$  cells/g, 平均  $1.7 \times 10^9$  cells/g, *Citrobacter* spp. は1例のみが  $9.0 \times 10^2$  cells/g を示し、*Enterobacter* spp. は検出されなかった。*Enterobacteriaceae* 全体でみると全例が  $8.4 \times 10^6 \sim 3.0 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、投与開始日より3例が2段階以上高い菌数、3例が類似の菌数を呈し、平均  $5.2 \times 10^9$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に比べ2段階高かった。その他のグラム陰性桿菌では *Pseudomonas* spp. が投与開始日に分離された2例中1例と他2例が  $1.0 \times 10^4 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g を示した。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* spp. は投与開始日に検出された4例中2例に分離され、各々  $1.0 \times 10^4$ ,  $1.0 \times 10^2$  cells/g で、投与開始日に比較し前者は同じ菌数、後者は2段階低い菌数で、*Enterococcus* spp. は全例が



$9.2 \times 10^3 \sim 2.2 \times 10^9$  cells/g を呈し、投与開始日より2例が3段階以上高い菌数、3例が類似か同台の菌数、1例が2段階低い菌数、平均  $6.2 \times 10^8$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に類似した。*Micrococcus* spp. は検出されず、*Candida* spp. は投与開始日より1例多く4例から分離され  $1.0 \times 10^2 \sim 1.1 \times 10^5$  cells/g、平均  $3.0 \times 10^4$  cells/g であった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* spp. は全例が  $4.0 \times 10^8 \sim 4.2 \times 10^{11}$  cells/g 域にあり、投与開始日に比べると5例が同台の菌数、1例が2段階低い菌数、平均では  $1.9 \times 10^{11}$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に類似し、投与開始5日後と同じく全例から *C. difficile* と Toxin は検出されず、総嫌気性菌数は全例が  $1.7 \times 10^{11} \sim 9.7 \times 10^{11}$  cells/g で、いずれも投与開始日と類似か同台の菌数を示し、平均  $4.3 \times 10^{11}$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と同台であった (Tables 5, 8, Fig. 2)。

#### (6) 投与終了5日後

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は全例が  $3.2 \times 10^5 \sim 1.6 \times 10^9$  cells/g 域にあり、投与開始日に比較し3例が2段階高い菌数、3例が類似か同台の菌数、平均  $3.8 \times 10^8$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に類似した。*Klebsiella* spp. は投与開始日に分離された1例と他2例が  $1.0 \times 10^4 \sim 7.0 \times 10^7$  cells/g を呈し、前者の1例は投与開始日より2段階高い菌数で、投与開始日に検出されなかった *Citrobacter* spp. が2例に分離され、各々  $4.1 \times 10^3$ ,  $9.5 \times 10^2$  cells/g で、*Enterobacter* spp. は検出されなかった。*Enterobacteriaceae* 全体でみると全例が  $3.3 \times 10^5 \sim 1.7 \times 10^9$  cells/g 域にあり、投与開始日より3例が2段階高い菌数、3例が類似か同台の菌数を示し、平均  $3.9 \times 10^8$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に類似した。その他のグラム陰性桿菌では投与開始日に分離された *Pseudomonas* spp. の2例中1例のみが投与開始日と同台の  $1.0 \times 10^2$  cells/g を呈した。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* spp. は投与開始日に検出された4例中1例のみから分離され、投与開始日と同台の  $5.0 \times 10^4$  cells/g で、*Enterococcus* spp. は全例が  $8.9 \times 10^8 \sim 9.1 \times 10^9$  cells/g を呈し、2例が投与開始日に比べ3段階以上高い菌数、2例が同台の菌数、2例が2段階以上低い菌数を示し、平均  $1.9 \times 10^8$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に類似した。*Micrococcus* spp. は全例から分離されず、*Candida* spp. は投与開始日に検出された3例と他1例が  $1.0 \times 10^2 \sim 3.0 \times 10^4$  cells/g で、前者の3例は投与開始日と類似か同台の菌数で、平均  $5.4 \times 10^3$  cells/g であった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* spp. は全例が  $5.0 \times 10^5 \sim 2.9 \times 10^{11}$  cells/g 域にあり、投与開始日と比較すると5例が

類似か同台の菌数、1例が5段階低い菌数、平均  $1.4 \times 10^{11}$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に類似し、投与開始5日後及び投与終了3日後と同じく、全例から *C. difficile* と Toxin は検出されず、総嫌気性菌数は全例が  $1.0 \times 10^{11} \sim 8.0 \times 10^{11}$  cells/g で、いずれも投与開始日と類似か同台の菌数を呈し、平均  $3.4 \times 10^{11}$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と同台であった (Tables 6, 8, Fig. 2)。

#### (7) 投与終了10日後

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は1例から分離されず、他5例は  $2.0 \times 10^6 \sim 2.5 \times 10^8$  cells/g で、この5例は投与開始日より1例が2段階高い菌数、3例が類似の菌数、1例が2段階低い菌数を示し、平均  $6.3 \times 10^7$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と同台であった。*Klebsiella* spp. は投与開始日に検出された1例と他2例が  $4.9 \times 10^6 \sim 5.6 \times 10^8$  cells/g で、前者の1例は投与開始日に比べ3段階高く、*Citrobacter* spp. は1例のみが  $2.3 \times 10^8$  cells/g を呈し、*Enterobacter* spp. は分離されなかった。*Enterobacteriaceae* 全体でみると全例が  $4.9 \times 10^5 \sim 2.6 \times 10^8$  cells/g 域にあり、投与開始日と比較すると2例が2段階高い菌数、3例が類似の菌数、1例が2段階低い菌数を示し、平均  $1.0 \times 10^8$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と類似、その他のグラム陰性桿菌株は全例から検出されなかった。

グラム陰性菌中 *Staphylococcus* spp. は投与開始日に分離された4例中2例と他2例が  $1.2 \times 10^8 \sim 2.8 \times 10^8$  cells/g で、前者の2例は投与開始日と同台の菌数を呈し、平均  $5.9 \times 10^4$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と同台であった。*Enterococcus* spp. は全例が  $1.3 \times 10^4 \sim 2.0 \times 10^8$  cells/g を示し、投与開始日に検出されなかった1例以外の5例中3例は類似か同台の菌数、2例は2段階以上低い菌数を示し、平均  $3.4 \times 10^7$  cells/g で、投与開始日の平均菌数より2段階低い菌数で、*Micrococcus* spp. は全例から分離されず、*Candida* spp. は投与開始日に分離された3例中2例と他1例が  $2.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^5$  cells/g で、前者の2例は投与開始日に比べ1例が2段階高い菌数、1例が類似の菌数であった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* spp. は全例が  $1.1 \times 10^9 \sim 7.0 \times 10^{11}$  cells/g 域にあり、いずれも投与開始日と類似か同台の菌数で、平均  $1.8 \times 10^{11}$  cells/g を示し、投与開始日の平均菌数に類似した。投与開始5日後、投与終了3、5日後と同じく全例から *C. difficile* と Toxin は検出されず、総嫌気性菌数は全例が  $3.0 \times 10^{10} \sim 1.7 \times 10^{12}$  cells/g で、投与開始日と比較すると1例が2段階高い菌数、5例が類似か同台の菌数を呈し、平均  $5.6 \times 10^{11}$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と同台であった

Tables 7, 8, Fig. 2)。

## 2) TIPC 投与例

### (1) 投与開始前5日

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は1例から分離されず、5例は  $5.0 \times 10^6 \sim 9.0 \times 10^8$  cells/g, 平均  $1.8 \times 10^8$  cells/g で, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp. 及び *Enterobacter* spp. は各1例のみがそれぞれ  $1.1 \times 10^7$ ,  $5.0 \times 10^8$ ,  $4.0 \times 10^9$  cells/g を示し, *Enterobacteriaceae* 全体でみると6例は  $5.0 \times 10^6 \sim 9.0 \times 10^8$  cells/g 域にあり, 平均  $1.8 \times 10^8$  cells/g で, その他のグラム陰性桿菌は検出されなかった。

グラム陰性菌中 *Staphylococcus* spp. は2例から分離されず, 他4例は  $4.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g, 平均  $1.7 \times 10^7$  cells/g, *Enterococcus* spp. は全例が  $8.3 \times 10^4 \sim 1.0 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり, 平均  $2.0 \times 10^9$  cells/g, *Candida* spp. は1例のみが  $3.0 \times 10^4$  cells/g を呈した。

嫌気性菌中 *Bacteroides* spp. は全例が  $3.9 \times 10^9 \sim 1.2 \times 10^{11}$  cells/g, 平均  $2.8 \times 10^{10}$  cells/g で, *C. difficile* は検出されなかったが, Case 6 の1例のみに Toxin が認められた。総嫌気性菌数は全例が  $3.0 \times 10^{10} \sim 4.1 \times 10^{11}$  cells/g 域にあり, 平均  $1.5 \times 10^{11}$  cells/g であった (Tables 9, 16, Fig. 3)。

### (2) 投与開始日

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は投与開始前5日に分離されなかった1例と他5例が  $5.5 \times 10^5 \sim 1.5 \times 10^9$

cells/g で, 後者の5例中4例が投与開始前5日と類似か同位の菌数, 1例が2段階低い菌数を示し, 平均  $2.6 \times 10^8$  cells/g で, 投与開始前5日の平均菌数と同位であった。*Klebsiella* spp. は投与開始前5日に検出された1例とは異なった1例のみが  $8.0 \times 10^4$  cells/g で, *Citrobacter* spp. と *Enterobacter* spp. は全例から分離されなかった。*Enterobacteriaceae* 全体でみると全例が  $5.5 \times 10^5 \sim 1.5 \times 10^9$  cells/g 域にあり, 投与開始前5日と比べると4例が類似か同位の菌数, 2例が2段階低い菌数, 平均は  $2.6 \times 10^8$  cells/g で, 投与開始前5日の平均菌数と同位で, その他のグラム陰性桿菌は検出されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* spp. は投与開始前5日に分離された4例中3例が  $2.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g で, この3例を投与開始前5日と比較すると2段階高い菌数, 同位の菌数, 6段階低い菌数を呈した例が各1例で, *Enterococcus* spp. は全例が  $3.0 \times 10^5 \sim 2.0 \times 10^8$  cells/g 域にあり投与開始前5日より1例が2段階高い菌数, 3例が類似か同位の菌数, 2例が2段階以上低い菌数を示し, 平均  $5.4 \times 10^7$  cells/g で, 投与開始前5日の平均菌数より2段階低かった。*Candida* spp. は投与開始前5日に検出された1例と他の1例が各々  $5.0 \times 10^4$ ,  $1.0 \times 10^4$  cells/g で, 前者は投与開始前5日の菌数と同位であった。

嫌気性菌 *Bacteroides* spp. は全例が  $1.0 \times 10^{10} \sim 1.0 \times 10^{11}$  cells/g で, 投与開始前5日に比べ1例が2段階高い

Table 9 Bacterial flora in feces of healthy volunteers administered TIPC (3,000mg $\times$ 2, i.v.)

—5 days before administration—

Case No.	1	2	3	4	5	6	Mean
Name	M.R.	K.T.	S.M.	H.T.	T.H.	K.M.	
Age(y.), Sex	25, M	24, M	23, M	21, M	21, M	21, M	
Body weight(kg)	75.0	54.0	58.0	63.0	58.0	60.0	
Daily dose(g)	2	2	2	2	2	2	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>		$9.0 \times 10^8$	$5.0 \times 10^6$	$1.3 \times 10^7$	$6.4 \times 10^6$	$1.6 \times 10^8$	$1.8 \times 10^8$
<i>Klebsiella</i> spp.	$1.1 \times 10^7$						$1.8 \times 10^6$
<i>Citrobacter</i> spp.				$5.0 \times 10^3$			$8.3 \times 10^2$
<i>Enterobacter</i> spp.					$4.0 \times 10^3$		$6.7 \times 10^2$
<i>H. alvei</i>							
<i>Enterobacteriaceae</i>	$1.1 \times 10^7$	$9.0 \times 10^8$	$5.0 \times 10^6$	$1.3 \times 10^7$	$6.4 \times 10^6$	$1.6 \times 10^8$	$1.8 \times 10^8$
<i>Pseudomonas</i> spp.							
<i>Staphylococcus</i> spp.	$4.0 \times 10^2$	$1.0 \times 10^6$			$2.1 \times 10^4$	$1.0 \times 10^5$	$1.7 \times 10^7$
<i>Enterococcus</i> spp.	$1.6 \times 10^9$	$1.0 \times 10^{10}$	$9.0 \times 10^4$	$8.3 \times 10^4$	$7.0 \times 10^5$	$1.0 \times 10^8$	$2.0 \times 10^9$
<i>Micrococcus</i> spp.							
<i>Candida</i> spp.						$3.0 \times 10^4$	$5.0 \times 10^3$
Total aerobes	$1.6 \times 10^9$	$1.1 \times 10^{10}$	$5.1 \times 10^6$	$1.3 \times 10^7$	$7.1 \times 10^6$	$3.6 \times 10^8$	$2.2 \times 10^9$
<i>Bacteroides</i> spp.	$2.0 \times 10^{10}$	$1.0 \times 10^{10}$	$5.1 \times 10^9$	$1.2 \times 10^{11}$	$3.9 \times 10^9$	$1.0 \times 10^{10}$	$2.8 \times 10^{10}$
Total anaerobes	$1.6 \times 10^{11}$	$7.0 \times 10^{10}$	$3.0 \times 10^{10}$	$4.1 \times 10^{11}$	$1.2 \times 10^{11}$	$1.3 \times 10^{11}$	$1.5 \times 10^{11}$

Table 10 Bacterial flora in feces of healthy volunteers administered TIPC (3,000mg×2.,i.v.)

—just before administration—

Case No.	1	2	3	4	5	6	Mean
Name	M.R.	K.T.	S.M.	H.T.	T.H.	K.M.	
Age(y.), Sex	25, M	24, M	23, M	21, M	21, M	21, M	
Body weight(kg)	75.0	54.0	58.0	63.0	58.0	60.0	
Daily dose(g)	2	2	2	2	2	2	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	$5.5 \times 10^5$	$3.0 \times 10^6$	$3.5 \times 10^7$	$2.0 \times 10^6$	$1.1 \times 10^6$	$1.5 \times 10^9$	$2.6 \times 10^8$
<i>Klebsiella</i> spp.				$8.0 \times 10^4$			$1.3 \times 10^4$
<i>Citrobacter</i> spp.							
<i>Enterobacter</i> spp.							
<i>H. alvei</i>							
<i>Enterobacteriaceae</i>	$5.5 \times 10^5$	$3.0 \times 10^6$	$3.5 \times 10^7$	$2.1 \times 10^6$	$1.1 \times 10^6$	$1.5 \times 10^9$	$2.6 \times 10^8$
<i>Pseudomonas</i> spp.							
<i>Staphylococcus</i> spp.		$1.0 \times 10^8$			$3.0 \times 10^4$	$2.0 \times 10^2$	$1.7 \times 10^7$
<i>Enterococcus</i> spp.	$3.3 \times 10^5$	$1.1 \times 10^8$	$2.0 \times 10^6$	$3.0 \times 10^5$	$9.0 \times 10^6$	$2.0 \times 10^8$	$5.4 \times 10^7$
<i>Micrococcus</i> spp.							
<i>Candida</i> spp.			$1.0 \times 10^4$			$5.0 \times 10^4$	$1.0 \times 10^4$
Total aerobes	$8.8 \times 10^5$	$2.1 \times 10^8$	$3.7 \times 10^7$	$2.4 \times 10^6$	$1.0 \times 10^7$	$1.7 \times 10^9$	$3.2 \times 10^7$
<i>Bacteroides</i> spp.	$2.0 \times 10^{10}$	$1.0 \times 10^{10}$	$5.0 \times 10^{10}$	$1.0 \times 10^{10}$	$1.0 \times 10^{11}$	$4.0 \times 10^{10}$	$3.8 \times 10^{10}$
Total anaerobes	$2.0 \times 10^{10}$	$3.0 \times 10^{10}$	$1.7 \times 10^{11}$	$6.0 \times 10^{11}$	$1.0 \times 10^{11}$	$6.0 \times 10^{10}$	$1.6 \times 10^{11}$

Table 11 Bacterial flora in feces of healthy volunteers administered TIPC (3,000mg×2.i.v.)

—3 days under administration—

Case No.	1	2	3	4	5	6	Mean
Name	M.R.	K.T.	S.M.	H.T.	T.H.	K.M.	
Age(y.), Sex	25, M	24, M	23, M	21, M	21, M	21, M	
Body weight(kg)	75.0	54.0	58.0	63.0	58.0	60.0	
Daily dose(g)	2	2	2	2	2	2	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	$2.0 \times 10^8$	$2.0 \times 10^8$	$1.0 \times 10^{10}$	$1.3 \times 10^7$	$2.0 \times 10^{10}$		$5.1 \times 10^9$
<i>Klebsiella</i> spp.	$1.2 \times 10^9$	$5.0 \times 10^6$		$1.0 \times 10^6$		$4.2 \times 10^8$	$2.7 \times 10^8$
<i>Citrobacter</i> spp.							
<i>Enterobacter</i> spp.							
<i>H. alvei</i>							
<i>Enterobacteriaceae</i>	$1.4 \times 10^9$	$2.1 \times 10^8$	$1.0 \times 10^{10}$	$1.4 \times 10^7$	$2.0 \times 10^{10}$	$4.2 \times 10^8$	$5.4 \times 10^9$
<i>Pseudomonas</i> spp.			$6.4 \times 10^3$				$1.1 \times 10^3$
<i>Staphylococcus</i> spp.	$1.0 \times 10^4$				$3.6 \times 10^3$		$2.3 \times 10^3$
<i>Enterococcus</i> spp.	$7.0 \times 10^2$	$7.5 \times 10^7$	$1.0 \times 10^6$	$1.5 \times 10^6$	$1.0 \times 10^8$	$6.0 \times 10^6$	$3.1 \times 10^7$
<i>Micrococcus</i> spp.							
<i>Candida</i> spp.	$1.0 \times 10^4$	$6.1 \times 10^3$		$5.0 \times 10^3$	$1.0 \times 10^2$	$5.0 \times 10^4$	$1.2 \times 10^4$
Total aerobes	$1.4 \times 10^9$	$2.8 \times 10^8$	$1.0 \times 10^{10}$	$1.6 \times 10^7$	$2.0 \times 10^{10}$	$4.3 \times 10^8$	$5.3 \times 10^9$
<i>Bacteroides</i> spp.	$2.1 \times 10^{11}$	$6.8 \times 10^{11}$	$7.0 \times 10^9$	$1.0 \times 10^{10}$	$8.5 \times 10^{11}$	$8.0 \times 10^{10}$	$3.1 \times 10^{11}$
Total anaerobes	$4.2 \times 10^{11}$	$6.8 \times 10^{11}$	$1.3 \times 10^{11}$	$1.0 \times 10^{10}$	$1.5 \times 10^{12}$	$8.0 \times 10^{10}$	$4.7 \times 10^{11}$

Table 12 Bacterial flora in feces of healthy volunteers administered TIPIC (3,000mg × 2, i.v.)  
— 5 days under administration—

Case No.	1	2	3	4	5	6	Mean	
Name	M.R.	K.T.	S.M.	H.T.	T.H.	K.M.		
Age(y.), Sex	25, M	24, M	23, M	21, M	21, M	21, M		
Body weight(kg)	75.0	54.0	58.0	63.0	58.0	60.0		
Daily dose(g)	2	2	2	2	2	2		
Duration(days)	5	5	5	5	5	5		
<i>E. coli</i>	$4.0 \times 10^8$	$1.0 \times 10^{10}$	$1.0 \times 10^8$	$2.3 \times 10^7$	$3.2 \times 10^5$	$2.4 \times 10^8$		$1.8 \times 10^9$
<i>Klebsiella</i> spp.	$2.5 \times 10^7$	$2.0 \times 10^8$			$2.5 \times 10^5$			$3.8 \times 10^7$
<i>Citrobacter</i> spp.								
<i>Enterobacter</i> spp.								
<i>H. alvei</i>								
<i>Enterobacteriaceae</i>	$4.3 \times 10^8$	$1.0 \times 10^{10}$	$1.0 \times 10^8$	$2.3 \times 10^7$	$5.7 \times 10^5$	$2.4 \times 10^8$	$1.8 \times 10^9$	
<i>Pseudomonas</i> spp.		$2.0 \times 10^4$	$2.0 \times 10^4$				$6.7 \times 10^3$	
<i>Staphylococcus</i> spp.	$1.0 \times 10^2$		$1.0 \times 10^4$		$1.0 \times 10^4$		$3.3 \times 10^3$	
<i>Enterococcus</i> spp.	$1.0 \times 10^2$	$4.5 \times 10^7$	$3.0 \times 10^6$	$5.1 \times 10^6$	$6.0 \times 10^8$	$3.5 \times 10^6$	$1.1 \times 10^8$	
<i>Micrococcus</i> spp.								
<i>Candida</i> spp.	$1.0 \times 10^3$	$3.4 \times 10^3$	$1.0 \times 10^4$			$3.6 \times 10^5$	$6.2 \times 10^4$	
Total aerobes	$4.3 \times 10^8$	$1.0 \times 10^{10}$	$1.0 \times 10^8$	$2.8 \times 10^7$	$6.0 \times 10^8$	$2.4 \times 10^8$	$6.2 \times 10^4$	
<i>Bacteroides</i> spp.	$2.0 \times 10^{10}$	$1.5 \times 10^{11}$	$1.1 \times 10^{11}$	$1.6 \times 10^{11}$	$3.0 \times 10^{10}$	$7.0 \times 10^{10}$	$9.0 \times 10^{10}$	
Total anaerobes	$2.0 \times 10^{10}$	$1.5 \times 10^{11}$	$2.0 \times 10^{11}$	$1.8 \times 10^{11}$	$8.0 \times 10^{10}$	$7.0 \times 10^{10}$	$1.2 \times 10^{11}$	

Table 13 Bacterial flora in feces of healthy volunteers administered TIPIC (3,000mg × 2, i.v.)  
— 3 days after administration—

Case No.	1	2	3	4	5	6	Mean	
Name	M.R.	K.T.	S.M.	H.T.	T.H.	K.M.		
Age(y.), Sex	25, M	24, M	23, M	21, M	21, M	21, M		
Body weight(kg)	75.0	54.0	58.0	63.0	58.0	60.0		
Daily dose(g)	2	2	2	2	2	2		
Duration(days)	5	5	5	5	5	5		
<i>E. coli</i>	$5.0 \times 10^6$	$1.9 \times 10^8$	$1.2 \times 10^7$		$1.7 \times 10^5$	$8.8 \times 10^8$		$1.7 \times 10^8$
<i>Klebsiella</i> spp.		$6.0 \times 10^6$	$6.0 \times 10^4$	$1.0 \times 10^6$	$1.0 \times 10^6$	$2.4 \times 10^9$		$4.0 \times 10^8$
<i>Citrobacter</i> spp.						$8.0 \times 10^8$	$1.3 \times 10^8$	
<i>Enterobacter</i> spp.				$1.0 \times 10^4$			$1.7 \times 10^3$	
<i>H. alvei</i>								
<i>Enterobacteriaceae</i>	$5.0 \times 10^6$	$2.0 \times 10^8$	$1.2 \times 10^7$	$1.0 \times 10^6$	$1.2 \times 10^6$	$4.0 \times 10^9$	$7.0 \times 10^8$	
<i>Pseudomonas</i> spp.								
<i>Staphylococcus</i> spp.					$2.0 \times 10^4$		$3.3 \times 10^3$	
<i>Enterococcus</i> spp.	$1.7 \times 10^6$	$2.3 \times 10^8$	$5.3 \times 10^6$	$8.2 \times 10^6$	$1.0 \times 10^9$	$3.9 \times 10^9$	$8.6 \times 10^8$	
<i>Micrococcus</i> spp.								
<i>Candida</i> spp.		$1.0 \times 10^4$	$2.3 \times 10^3$			$1.2 \times 10^5$	$2.2 \times 10^4$	
Total aerobes	$6.7 \times 10^6$	$4.3 \times 10^8$	$1.7 \times 10^7$	$9.2 \times 10^6$	$1.0 \times 10^9$	$7.9 \times 10^9$	$1.6 \times 10^9$	
<i>Bacteroides</i> spp.	$3.0 \times 10^{11}$	$5.0 \times 10^{10}$	$1.8 \times 10^{11}$	$1.0 \times 10^{10}$	$2.3 \times 10^{11}$	$9.5 \times 10^{11}$	$2.8 \times 10^{11}$	
Total anaerobes	$3.7 \times 10^{11}$	$9.0 \times 10^{10}$	$4.2 \times 10^{11}$	$3.4 \times 10^{11}$	$7.5 \times 10^{11}$	$1.3 \times 10^{12}$	$5.5 \times 10^{11}$	

Table 14 Bacterial flora in feces of healthy volunteers administered TIPC (3,000mg×2, i.v.)

-5 days after administration-

Case No.	1	2	3	4	5	6	Mean
Name	M.R.	K.T.	S.M.	H.T.	T.H.	K.M.	
Age(y.), Sex	25, M	24, M	23, M	21, M	21, M	21, M	
Body weight(kg)	75.0	54.0	58.0	63.0	58.0	60.0	
Daily dose(g)	2	2	2	2	2	2	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	$4.4 \times 10^7$	$7.0 \times 10^8$	$4.8 \times 10^5$		$4.1 \times 10^6$	$1.0 \times 10^9$	$2.9 \times 10^8$
<i>Klebsiella</i> spp.					$8.0 \times 10^4$	$5.0 \times 10^8$	$8.3 \times 10^7$
<i>Citrobacter</i> spp.				$1.5 \times 10^7$			$2.5 \times 10^6$
<i>Enterobacter</i> spp.	$5.0 \times 10^6$						$8.3 \times 10^5$
<i>H. alvei</i>						$1.0 \times 10^6$	$1.7 \times 10^5$
<i>Enterobacteriaceae</i>	$4.9 \times 10^7$	$7.0 \times 10^8$	$4.8 \times 10^5$	$1.5 \times 10^7$	$4.2 \times 10^6$	$1.5 \times 10^9$	$3.8 \times 10^8$
<i>Pseudomonas</i> spp.							
<i>Staphylococcus</i> spp.	$8.0 \times 10^4$	$2.0 \times 10^8$		$2.0 \times 10^4$		$1.0 \times 10^4$	$3.3 \times 10^7$
<i>Enterococcus</i> spp.	$2.9 \times 10^5$	$2.1 \times 10^8$	$2.0 \times 10^5$	$1.7 \times 10^5$	$6.0 \times 10^7$	$8.0 \times 10^8$	$1.8 \times 10^8$
<i>Micrococcus</i> spp.							
<i>Candida</i> spp.		$9.0 \times 10^4$				$7.0 \times 10^4$	$2.7 \times 10^4$
Total aerobes	$4.9 \times 10^7$	$1.1 \times 10^9$	$2.5 \times 10^6$	$1.5 \times 10^7$	$6.4 \times 10^7$	$2.3 \times 10^9$	$5.9 \times 10^8$
<i>Bacteroides</i> spp.	$9.0 \times 10^{10}$	$2.3 \times 10^{11}$	$5.0 \times 10^{10}$	$2.0 \times 10^{10}$	$3.0 \times 10^{10}$	$1.4 \times 10^{11}$	$9.3 \times 10^{10}$
Total anaerobes	$1.6 \times 10^{11}$	$2.3 \times 10^{11}$	$1.0 \times 10^{11}$	$9.0 \times 10^{11}$	$1.2 \times 10^{11}$	$1.4 \times 10^{11}$	$2.8 \times 10^{11}$

Table 15 Bacterial flora in feces of healthy volunteers administered TIPC (3,000mg×2, i.v.)

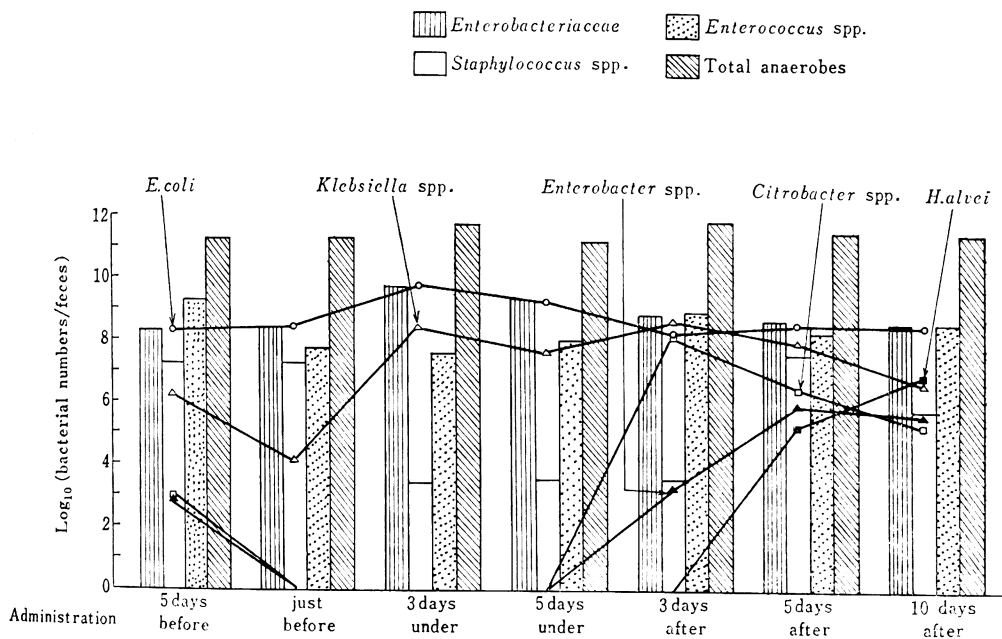
-10 days after administration-

Case No.	1	2	3	4	5	6	Mean
Name	M.R.	K.T.	S.M.	H.T.	T.H.	K.M.	
Age(y.), Sex	25, M	24, M	23, M	21, M	21, M	21, M	
Body weight(kg)	75.0	54.0	58.0	63.0	58.0	60.0	
Daily dose(g)	2	2	2	2	2	2	
Duration(days)	5	5	5	5	5	5	
<i>E. coli</i>	$1.1 \times 10^8$	$3.0 \times 10^8$	$6.0 \times 10^8$	$2.0 \times 10^6$	$9.0 \times 10^6$	$8.0 \times 10^8$	$3.0 \times 10^8$
<i>Klebsiella</i> spp.	$2.1 \times 10^7$	$2.0 \times 10^4$	$1.0 \times 10^6$	$1.0 \times 10^4$			$3.7 \times 10^6$
<i>Citrobacter</i> spp.						$1.0 \times 10^6$	$1.7 \times 10^5$
<i>Enterobacter</i> spp.	$2.0 \times 10^6$						$3.3 \times 10^5$
<i>H. alvei</i>						$3.3 \times 10^7$	$5.5 \times 10^6$
<i>Enterobacteriaceae</i>	$1.3 \times 10^8$	$3.0 \times 10^8$	$6.0 \times 10^8$	$2.0 \times 10^6$	$9.0 \times 10^6$	$8.3 \times 10^8$	$3.1 \times 10^8$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$6.0 \times 10^2$	$2.0 \times 10^2$	$9.3 \times 10^3$				$1.7 \times 10^3$
<i>Staphylococcus</i> spp.	$3.0 \times 10^6$			$2.0 \times 10^4$		$1.3 \times 10^3$	$5.0 \times 10^5$
<i>Enterococcus</i> spp.	$1.4 \times 10^6$	$1.3 \times 10^9$	$4.0 \times 10^6$	$1.2 \times 10^5$	$1.8 \times 10^6$	$6.0 \times 10^8$	$3.2 \times 10^8$
<i>Micrococcus</i> spp.							
<i>Candida</i> spp.	$1.4 \times 10^3$	$1.0 \times 10^4$	$8.2 \times 10^3$			$5.0 \times 10^4$	$1.2 \times 10^4$
Total aerobes	$1.4 \times 10^8$	$1.6 \times 10^9$	$6.0 \times 10^8$	$2.1 \times 10^6$	$1.1 \times 10^7$	$1.4 \times 10^9$	$6.3 \times 10^8$
<i>Bacteroides</i> spp.	$1.0 \times 10^{10}$	$8.0 \times 10^{10}$	$2.0 \times 10^{10}$	$2.8 \times 10^{11}$	$1.0 \times 10^{11}$	$5.0 \times 10^{10}$	$9.0 \times 10^{10}$
Total anaerobes	$6.0 \times 10^{10}$	$1.1 \times 10^{11}$	$2.3 \times 10^{11}$	$5.0 \times 10^{11}$	$2.4 \times 10^{11}$	$1.2 \times 10^{11}$	$2.1 \times 10^{11}$

Table 16 Toxin production of *C. difficile* in feces of healthy volunteers administered TIPC (3,000mg×2,i.v.)

Case No.	5 days before	Just before	3 days under	5 days under	3 days after	5 days after	10 days after
1	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-
6	+	+	+	+	+	+	+

Fig. 3 Bacterial flora in feces of healthy volunteers administered TIPC (3,000 mg×2, i. v.)



菌数, 5例が類似か同位の菌数を示し, 平均  $3.8 \times 10^{10}$  cells/g で, 投与開始前5日の平均菌数と同位で, *C. difficile* は投与開始前5日と同じく分離されず, Case 6のみにToxinが認められた。総嫌気性菌数は全例が  $2.0 \times 10^{10} \sim 6.0 \times 10^{11}$  cells/g で, いずれも投与開始前5日と類似か同位の菌数を示し, 平均  $1.6 \times 10^{11}$  cells/g で, 投与開始前5日の平均菌数と同位であった (Tables 10, 16, Fig. 3)。

### (3) 投与開始3日

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は1例から検出されず他5例は  $1.3 \times 10^7 \sim 2.0 \times 10^{10}$  cells/g で, 後者の5例中4例は投与開始日の菌数に比較し2段階以上高い菌数, 1例は類似し, 平均  $5.1 \times 10^9$  cells/g で, 投与開始日の平

均菌数に類似した。*Klebsiella* spp. は BRL 28500 投与例と同じく投与開始日に比べ分離例は多く, 投与開始日に検出された1例と他3例が  $1.0 \times 10^8 \sim 1.2 \times 10^9$  cells/g で, 前者の1例は投与開始日より2段階高い菌数を示し, 平均  $2.7 \times 10^8$  cells/g で, 投与開始前5日に分離された *Citrobacter* spp. と *Enterobacter* spp. は投与開始日と同じく検出できなかった。*Enterobacteriaceae* 全体でみると全例が  $1.4 \times 10^7 \sim 2.0 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり, 投与開始日に比べ4例が2段階以上高い菌数, 2例が類似の菌数で, 平均  $5.4 \times 10^9$  cells/g を示し, 投与開始日の平均菌数に類似した。その他のグラム陰性桿菌では *Pseudomonas* spp. が1例に分離され  $6.4 \times 10^8$  cells/g であった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* spp. は投与開始日に検出された3例中1例と他1例が各々  $3.6 \times 10^3$ ,  $1.0 \times 10^4$  cells/g を呈し、前者の1例は投与開始日の菌数に類似、*Enterococcus* spp. は全例が  $7.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^8$  cells/g で、投与開始日に比較し1例が2段階高い菌数、3例が類似か同台の菌数、2例が2段階以上低い菌数を示し、平均  $3.1 \times 10^7$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と同台であった。*Candida* spp. は BRL 28500 投与例よりも早く分離例は増し、投与開始日に検出された2例中1例と他4例が  $1.0 \times 10^2 \sim 5.0 \times 10^4$  cells/g で、前者の1例は投与開始日の菌数と同台を呈し、平均  $1.2 \times 10^4$  cells/g であった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* spp. は全例が  $7.0 \times 10^9 \sim 8.5 \times 10^{11}$  cells/g で、いずれも投与開始日の菌数と類似か同台、平均は  $3.1 \times 10^{11}$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に類似し、投与開始前5日、投与開始日と同じく *C. difficile* は分離されなかったが、Case 6 のみに Toxin が認められた。総嫌気性菌数は全例が  $1.0 \times 10^{10} \sim 1.5 \times 10^{12}$  cells/g 域にあり、いずれも投与開始日の菌数と類似か同台で、平均  $4.7 \times 10^{11}$  cells/g を示し、投与開始日の平均菌数と同台であった (Tables 11, 16, Fig. 3)。

#### (4) 投与開始5日後(投与終了日)

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は全例が  $3.2 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、投与開始日に比べ2例が3段階以上高い菌数、4例が類似の菌数を呈し、平均  $1.8 \times 10^9$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に類似した。*Klebsiella* spp. は投与開始日と比較すると検出例は多かったが投与開始3日後より1例少なく、投与開始日に分離された1例以外の3例で、 $2.5 \times 10^5 \sim 2.0 \times 10^8$  cells/g を示し、*Citrobacter* spp. と *Enterobacter* spp. は分離されなかった。*Enterobacteriaceae* 全体でみるといずれも  $5.7 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^{10}$  cells/g 域にあり、投与開始日に比べ2例が3段階以上高い菌数、4例が類似の菌数を呈し、平均  $1.8 \times 10^9$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に類似した。その他のグラム陰性桿菌では *Pseudomonas* spp. が投与開始3日後に検出された1例と他1例がいずれも  $2.0 \times 10^4$  cells/g を示した。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* spp. は投与開始日に分離された3例中1例と他2例が  $1.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^4$  cells/g で、前者の1例は投与開始日の菌数と同台を呈し、*Enterococcus* spp. は全例が  $1.0 \times 10^2 \sim 6.0 \times 10^8$  cells/g 域にあり、投与開始日に比べ1例が2段階高い菌数、3例が類似か同台の菌数、2例が2段階以上低い菌数を示し、平均  $1.1 \times 10^8$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に類似した。*Candida* spp. は投与開始日に比較し検出例は多かったが、投与開始3日後より1例少なく、

投与開始日に分離された2例と他2例が  $1.0 \times 10^8 \sim 3.6 \times 10^5$  cells/g で、前者の2例は投与開始日の菌数に類似するか同台を呈し、平均  $6.2 \times 10^4$  cells/g であった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* spp. は全例が  $2.0 \times 10^{10} \sim 1.6 \times 10^{11}$  cells/g で、いずれも投与開始日の菌数と類似か同台を示し、平均  $9.0 \times 10^{10}$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と同台であった。*C. difficile* は投与開始前5日、投与開始日及び投与開始3日後と同様に検出されず、Case 6 のみに Toxin が認められた。総嫌気性菌数は全例が  $2.0 \times 10^{10} \sim 2.0 \times 10^{11}$  cells/g 域にあり、いずれも投与開始日と類似か同台を呈し、平均  $1.2 \times 10^{11}$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と同台であった (Tables 12, 16, Fig. 3)。

#### (5) 投与終了3日後

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は1例から分離されず、他5例は  $1.7 \times 10^5 \sim 8.0 \times 10^8$  cells/g で、後者の5例中1例は投与開始日に比べ2段階高い菌数、4例は類似か同台の菌数を示し、平均  $1.7 \times 10^8$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と同台であった。*Klebsiella* spp. は投与開始日に検出された1例と他4例が  $6.0 \times 10^4 \sim 2.4 \times 10^9$  cells/g で、分離例は投与開始3日後及び投与開始5日後に比較し多く、前者の1例は投与開始日より2段階高く、平均  $4.0 \times 10^8$  cells/g で、*Citrobacter* spp. と *Enterobacter* spp. は投与開始前5日に検出された例と異なった各1例がそれぞれ  $8.0 \times 10^8$ ,  $1.0 \times 10^4$  cells/g であった。*Enterobacteriaceae* 全体でみるとすべてが  $1.0 \times 10^8 \sim 4.0 \times 10^9$  cells/g 域にあり、投与開始日に比べ1例が2段階高い菌数、5例が類似か同台の菌数、平均  $7.0 \times 10^8$  cells/g を呈し投与開始日の平均菌数と同台で、その他のグラム陰性桿菌は分離されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* spp. は投与開始日に検出された3例中1例のみが  $2.0 \times 10^4$  cells/g で、投与開始日の菌数と同台、*Enterococcus* spp. は全例が  $1.7 \times 10^6 \sim 3.9 \times 10^9$  cells/g 域にあり、投与開始日に比較し1例が3段階高い菌数、5例が類似か同台の菌数を示し、平均  $8.6 \times 10^8$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に類似、*Candida* spp. は投与開始3日後及び投与開始5日後より分離例は少なく、投与開始日に検出された2例と他1例の3例で、前者の2例は投与開始日の菌数に類似した。

嫌気性菌中 *Bacteroides* spp. は全例が  $1.0 \times 10^{10} \sim 9.5 \times 10^{11}$  cells/g を呈し、いずれも投与開始日の菌数と類似か同台、平均は  $2.8 \times 10^{11}$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に類似し、*C. difficile* は投与開始前5日、投与開始日、投与開始3日後及び投与開始5日後と同じく分離されず、Case 6 のみに Toxin が認められた。総嫌気

性菌数は全例が  $9.0 \times 10^{10} \sim 1.3 \times 10^{12}$  cells/g 域にあり、投与開始日より1例が2段階高い菌数、5例が類似か同台の菌数を示し、平均  $5.5 \times 10^{11}$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と同台であった (Tables 13, 16, Fig. 3)。

#### (6) 投与終了5日後

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は投与終了3日後に検出されなかった1例からは分離されず、他5例は  $4.8 \times 10^8 \sim 1.0 \times 10^9$  cells/g で、この5例は投与開始日に比べ2例が2段階高い菌数、2例が同台の菌数、1例が2段階低い菌数を呈し、平均  $2.9 \times 10^8$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と同台であった。*Klebsiella* spp. は投与開始3日後、投与開始5日後及び投与終了3日後と比較すると検出例は少なくなり、投与開始日に分離された1例以外の2例が各々  $8.0 \times 10^4$ ,  $5.0 \times 10^8$  cells/g を示し、*Citrobacter* spp. と *Enterobacter* spp. は投与開始前5日に検出された例とは異なった各1例が  $1.5 \times 10^7$ ,  $5.0 \times 10^8$  cells/g で、1例に *H. alvei* が  $1.0 \times 10^6$  cells/g 分離された。*Enterobacteriaceae* 全体でみるとすべてが  $4.8 \times 10^8 \sim 1.5 \times 10^9$  cells/g 域にあり、投与開始日より2例が2段階高い菌数、4例が類似か同台の菌数で、平均  $3.8 \times 10^8$  cells/g を呈し、投与開始日の平均菌数と同台で、その他のグラム陰性桿菌は分離されなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* spp. は投与開始日に検出された3例中2例と他の2例が  $1.0 \times 10^4 \sim 2.0 \times 10^8$  cells/g で、前者の2例中1例は投与開始日に比べ2段階高い菌数、1例は同台の菌数を示し、平均  $3.3 \times 10^7$  cells/g、*Enterococcus* spp. は全例が  $1.7 \times 10^5 \sim 8.0 \times 10^8$  cells/g 域にあり、いずれも投与開始日の菌数と類似か同台の菌数を呈し、平均  $1.8 \times 10^8$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に類似、*Candida* spp. は投与開始日に分離された2例中1例と他1例のみが各々  $7.0 \times 10^4$ ,  $9.0 \times 10^4$  cells/g を示し、前者の1例は投与開始日の菌数と同台であった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* spp. は全例が  $2.0 \times 10^{10} \sim 2.3 \times 10^{11}$  cells/g で、いずれも投与開始日の菌数と類似か同台、平均は  $9.3 \times 10^{10}$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と同台を示し、*C. difficile* は投与開始前5日、投与開始日、投与開始3日後、投与開始5日後及び投与終了3日後と同じく検出されず、Case 6 のみに Toxin が認められた。総嫌気性菌数は全例が  $1.0 \times 10^{11} \sim 9.0 \times 10^{11}$  cells/g 域にあり、いずれも投与開始日の菌数と類似か同台で、平均  $2.8 \times 10^{11}$  cells/g を示し、投与開始日の平均菌数と同台であった (Tables 14, 16, Fig. 3)。

#### (7) 投与終了10日後

*Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は全例が  $2.0 \times 10^8 \sim 8.0 \times 10^8$  cells/g 域にあり、投与開始日と比較すると2

例が2段階以上高い菌数、4例が類似か同台の菌数を呈し、平均  $3.0 \times 10^8$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と同台、*Klebsiella* spp. は投与開始3日後及び投与終了3日後と同様に投与開始日より分離例は多く、投与開始日に検出された1例と他3例が  $1.0 \times 10^4 \sim 2.1 \times 10^7$  cells/g で、前者の1例は投与開始日と同台の菌数を示し、平均  $3.7 \times 10^8$  cells/g であった。*Citrobacter* spp. と *Enterobacter* spp. は投与開始前5日に分離された例とは異なった各々1例が  $1.0 \times 10^6$ ,  $2.0 \times 10^8$  cells/g で、*H. alvei* は投与終了5日後に検出された同じ1例が  $3.3 \times 10^7$  cells/g を呈した。*Enterobacteriaceae* 全体でみるとすべてが  $2.0 \times 10^6 \sim 8.3 \times 10^8$  cells/g 域にあり、投与開始日に比べ2例が2段階以上高い菌数、4例が類似か同台の菌数で、平均  $3.1 \times 10^8$  cells/g を示し、投与開始日の平均菌数と同台であった。その他のグラム陰性桿菌は *Pseudomonas* spp. が3例から分離され  $2.0 \times 10^2 \sim 9.3 \times 10^3$  cells/g であった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* spp. は投与開始日に検出された3例中1例と他2例が  $1.3 \times 10^3 \sim 3.0 \times 10^6$  cells/g で、前者の1例は投与開始日の菌数に類似、*Enterococcus* spp. は全例が  $1.2 \times 10^5 \sim 1.3 \times 10^8$  cells/g 域にあり、いずれも投与開始日の菌数と類似か同台を呈し、平均  $3.2 \times 10^8$  cells/g で、投与開始日の平均菌数に類似、*Candida* spp. は投与開始3日後、投与開始5日後と同じく投与開始日に比較し分離例は多く、投与開始日に検出された2例と他の2例が  $1.4 \times 10^3 \sim 5.0 \times 10^4$  cells/g を示し、前者の2例は投与開始日の菌数と類似か同台で、平均  $1.2 \times 10^4$  cells/g であった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* spp. は全例が  $1.0 \times 10^{10} \sim 2.8 \times 10^{11}$  cells/g で、いずれも投与開始日の菌数と類似か同台、平均は  $9.0 \times 10^{10}$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と同台を呈し、*C. difficile* は投与開始前5日、投与開始日、投与開始3、5日後および投与終了3、5日後と同じく検出されず、Case 6 のみに Toxin が認められた。総嫌気性菌数は全例が  $6.0 \times 10^{10} \sim 5.0 \times 10^{11}$  cells/g 域にあり、いずれも投与開始日の菌数と類似か同台を示し、平均  $2.1 \times 10^{11}$  cells/g で、投与開始日の平均菌数と同台であった (Tables 15, 16, Fig. 3)。

## 2. 糞便中薬剤濃度

### 1) BRL 28500 投与例

BRL 28500 を投与して糞便内細菌叢の変動をみた同じ6例について、投与開始前のチェックとして投与開始前5日及び投与開始日における糞便中の CVA と TIPC の濃度を測定したが、*P. aeruginosa* NCTC 10701 から *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* ATCC 29665 で定量可能な薬物の濃度は測定できず、投与開始3日後、



投与開始5日後及び投与終了3, 5, 10日後も全例が TIPC, CVA 共に検出限界以下であった (Table 17)。

### 2) TIPC 投与例

TIPC を投与して糞便内細菌叢の変動をみた同じ6例について, BRL 28500 投与例と同様に投与開始前, すなわち投与開始前5日と投与開始日に糞便中の TIPC 濃度を測定したが, *P. aeruginosa* NCTC 10701 で定量可能な薬物の濃度は測定できず, 投与開始3日後, 投与開始5日後及び投与終了3, 5, 10日後でも全例が検出限界以下であった (Table 18)。

### 3. 薬剤感受性試験

#### 1) BRL 28500 投与例

##### (1) グラム陽性球菌

##### ① *S. aureus*

投与開始前, 投与中, 投与終了後の各々1, 1, 3株, 計5株に対する BRL 28500 の MIC は全株が 0.78~3.13  $\mu\text{g/ml}$ , TIPC の MIC はいずれも 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  を示し, BRL 28500 の MIC は TIPC の MIC と類似か同じで, 投与開始前, 投与中, 投与終了後の分離株における3群間の MIC 比較では株数は少なかったが, BRL 28500, TIPC 共に変化があるとはいえなかった (Table 19)。

##### ② coagulase-negative Staphylococci

投与開始前, 投与中, 投与終了後の各々3, 2, 6株, 計11株に対する BRL 28500 の MIC は全株が 0.78~3.13  $\mu\text{g/ml}$ , TIPC の MIC はすべてが 0.78~6.25  $\mu\text{g/ml}$  で, *S. aureus* と同様に BRL 28500 の MIC は TIPC の MIC と類似か同じで, 投与開始前, 投与中,

Table 17 Fecal concentration of BRL28500 after administration in healthy volunteers (3,200mg $\times$ 2,i.v.)

Case No.	Name	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Drugs	Fecal concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )						
						5 days before	Just before	3 days under	5 days under	3 days after	5 days after	10 days after
1	J.S.	26	M.	73.0	CVA	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
					TIPC	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2	Y.T.	24	M.	92.0	CVA	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.F.	N.D.	N.D.
					TIPC	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3	M.D.	22	M.	71.0	CVA	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
					TIPC	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4	T.S.	21	M.	75.0	CVA	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
					TIPC	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5	J.A.	22	M.	72.0	CVA	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
					TIPC	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6	T.F.	20	M.	64.0	CVA	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
					TIPC	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

N.D.: Not detected

Table 18 Fecal concentration of TIPC after administration in healthy volunteers (3,000mg $\times$ 2,i.v.)

Case No.	Name	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Fecal concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )						
					5 days before	Just before	3 days under	5 days under	3 days after	5 days after	10 days after
1	M.R.	25	M.	75.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2	K.T.	24	M.	54.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.F.	N.D.	N.D.
3	S.M.	23	M.	58.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4	H.T.	21	M.	63.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5	T.H.	21	M.	58.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6	K.M.	21	M.	60.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

N.D.: Not detected

Table 19 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *S.aureus* (5 strains) in human feces administered BRL28500 (3,200mg x 2, i.v.)

Drugs	Total No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										Inoculum size : $10^6$ cells/ml					
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		50	$100 \leq$			
BRL28500	B	1						1									
	U	1					1										
	A	3				1	1	1									
TIPC	B	1															
	U	1															
	A	3					1	1	1								

B: Before, U: Under, A: After administration of BRL28500

Table 20 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against coagulase-negative *staphylococci* (11 strains) in human feces administered BRL28500 (3,200mg x 2, i.v.)

Drugs	Total No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										Inoculum size : $10^6$ cells/ml					
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		50	$100 \leq$			
BRL28500	B	3					1	1	1								
	U	2						1	1								
	A	6						4	2								
TIPC	B	3					1	1	1								
	U	2															
	A	6						1	3	2							

B: Before, U: Under, A: After administration of BRL28500

投与終了後の分離株における3群間のMIC比較では株数は少なかったが、*S. aureus*と同じく両剤共に変化があるとはいえなかった (Table 20)。

③ *E. faecalis*

投与開始前、投与中、投与終了後の各々4, 7, 8株、計19株に対するBRL 28500のMICは全株が25 µg/mlから100 µg/ml以上、TIPCのMICはいずれも50 µg/mlか100 µg/ml以上で、*S. aureus*, coagulase-negative Staphylococciと同様にBRL 28500のMICはTIPCのMICと類似か同じで、投与開始前、投与中、投与終了後の分離株における3群間のMICの比較では株数は少なかったが、両剤共に変化があるとはいえなかった (Table 21)。

④ *E. faecium*

投与開始前、投与中、投与終了後の各々2, 1, 4株、計7株に対するBRL 28500のMICは全株が25 µg/mlから100 µg/ml以上で、*S. aureus*, coagulase-negative Staphylococci及び*E. faecalis*と同様にBRL 28500のMICはTIPCのMICと類似か同じで、投与開始前、投与中、投与終了後の分離株における3群間のMICの比較では株数は少なかったが、両剤共に変化があるとはいえなかった (Table 22)。

⑤ *Micrococcus* spp.

投与開始前と投与中の各3, 1株、計4株に対するBRL 28500のMICは3株が1.56 µg/mlか3.13 µg/ml, 1株が100 µg/ml以上、TIPCのMICは3株が3.13~12.5 µg/ml, 1株が100 µg/ml以上で、BRL 28500のMICはTIPCのMICに類似か同じあるいは2段階小を呈し、投与中に分離された1株のMICはBRL 28500, TIPC共に投与開始前の3株におけるMICより大を示した (Table 23)。

(2) グラム陰性桿菌

① *E. coli*

投与開始前、投与中、投与終了後の各々17, 12, 23株、計52株に対するBRL 28500のMICは全株が0.78~50 µg/ml, TIPCのMICはすべてが0.78 µg/mlから100 µg/ml以上域にあり、BRL 28500でMICが0.78~3.13 µg/mlを呈す株はTIPCのMICと著しい違いはなかったが、BRL 28500でMICが12.5 µg/ml以上の株をTIPCのMICと比較すると類似か2段階以上小を示し、投与開始前、投与中、投与終了後の分離株における3群間のMIC比較では両剤共に変化があるとはいえなかった (Table 24)。

② *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*

投与開始前、投与中、投与終了後の各々2, 10, 10株、計22株に対するBRL 28500のMICは全株が

Table 21 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *E. faecalis* (19 strains) in human feces administered BRL28500 (3,200mg×2, i.v.)

Drugs	Total No. of strains	MIC (µg/ml)										100 ≤					
		≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		50				
BRL28500	B														1	1	2
	U														1	4	2
	A														1	5	2
TIPC	B															2	2
	U															4	3
	A															7	1

B : Before, U : Under, A : After administration of BRL28500

Table 22 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *F. faecium* (7 strains) in human feces administered BRL28500 (3,200mg × 2, i.v.)

Drugs	Total No. of strains	MIC (μg/ml)										100 ≤			
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		50		
BRL28500	B													1	1
	U														1
	A									1	1			2	
TIPC	B														2
	U													1	
	A												2	2	

B : Before, U : Under, A : After administration of BRL28500

Table 23 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *Micrococcus* spp. (4 strains) in human feces administered BRL28500 (3,200mg × 2, i.v.)

Drugs	Total No. of strains	MIC (μg/ml)										100 ≤			
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		50		
BRL28500	B						1	2							
	U														1
	A														
TIPC	B							1	1	1					
	U														1
	A														

B : Before, U : Under, A : After administration of BRL28500

1.56~25 µg/ml, TIPC の MIC はすべて 25 µg/ml から 100 µg/ml 以上に分布し, BRL 28500 の MIC は TIPC の MIC よりいずれも 2 段階以上小を呈し, 投与開始前, 投与中, 投与終了後の分離株における MIC の比較では株数は少なかったが両剤共に変化があるとはいえなかった (Table 25)。

③ *K. oxytoca*

投与開始前, 投与中, 投与終了後の各々 1, 3, 3 株, 計 7 株に対する BRL 28500 の MIC は全株が 3.13~12.5 µg/ml, TIPC の MIC はすべてが 50 µg/ml から 100 µg/ml 以上で, BRL 28500 の MIC は TIPC の MIC に比べいずれも 3 段階以上小を示し, 投与開始前, 投与中, 投与終了後の分離株における 3 群間の MIC の比較では株数は少なかったが, 両剤共に変化があるとはいえなかった (Table 26)。

④ *C. freundii*

投与開始前, 投与中, 投与終了後の各々 2, 1, 3 株, 計 6 株に対する BRL 28500 の MIC は全株が 1.56~12.5 µg/ml, TIPC の MIC はすべてが 1.56 µg/ml から 100 µg/ml 以上で, BRL 28500 の MIC はいずれも TIPC の MIC と同じか 3 段階以上小を呈し, 株数は少なかったが, 投与開始前, 投与中の分離株の MIC は BRL 28500, TIPC 共に投与終了後の分離株の MIC より大を示す株があった (Table 27)。

⑤ *E. agglomerans*

投与開始前の 1 株のみで BRL 28500, TIPC 共に MIC 0.39 µg/ml を呈した (Table 28)。

⑥ *P. aeruginosa*

投与開始前, 投与中, 投与終了後の各々 3, 2, 2 株, 計 8 株に対する BRL 28500 の MIC は全株が 6.25 µg/ml から 100 µg/ml 以上, TIPC の MIC も同じ域にあり, BRL 28500 の MIC は TIPC の MIC と類似か同じで, 投与開始前, 投与中, 投与終了後の分離株の MIC の比較では株数は少なかったが, 両剤共に変化があるとはいえなかった (Table 29)。

⑦ *P. fluorescens*

投与終了後の 1 株のみで BRL 28500, TIPC 共に MIC 100 mg/ml 以上を示した (Table 30)。

⑧ *X. maltophilia*

投与終了後の 1 株のみで BRL 28500, TIPC 共に MIC 50 µg/ml を呈した (Table 31)。

2) TIPC 投与例

(1) グラム陽性球菌

① *S. aureus*

投与開始前, 投与中, 投与終了後の各々 4, 1, 5 株, 計 10 株に対する BRL 28500 の MIC は全株が 0.39~

Table 24 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *E. coli* (52 strains) in human feces administered BRL28500 (3,200mg × 2, i.v.)

Drugs	Total No. of strains	MIC (µg/ml)											100 ≥			
		≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50				
BRL28500	B					4	11	1						1		
	U					2	2	1		5				2		
	A					5	10	2		5				1		
TIPC	B					4	11	1								1
	U					2	1	2								7
	A					5	10	2						1		5

Inoculum size : 10<sup>8</sup>cells/ml

B : Before, U : Under, A : After administration of BRL28500

Table 25 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* (22 strains) in human feces administered BRL28500 (3,200mg x 2, i.v.)  
Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

Drugs	Total No. of strains	MIC (µg/ml)												
		≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 ≤	
BRL28500	B								2					
	U						2	6	2					
	A					1	1	5	1	2				
TIPC	B										1			1
	U										1			9
	A									2	1			7

B : Before, U : Under, A : After administration of BRL28500

Table 26 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *K. oxyloca* (7 strains) in human feces administered BRL28500 (3,200mg x 2, i.v.)  
Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

Drugs	Total No. of strains	MIC (µg/ml)												
		≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 ≤	
BRL28500	B								1					
	U								2	1				
	A							1	2					
TIPC	B												1	
	U												1	2
	A												3	

B : Before, U : Under, A : After administration of BRL28500

Table 27 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *C. freundii* (6 strains) in human feces administered BRL28500 (3,200mg x 2, i.v.)  
Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

Drugs	Total No. of strains	MIC ( $\mu$ g/ml)															
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$				
BRL28500	B						1										
	U							1									
	A						3										
TIPC	B						1										1
	U															1	
	A						3										

B : Before, U : Under, A : After administration of BRL28500

Table 28 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *E. agglomerans* (1 strain) in human feces administered BRL28600 (3,200mg x 2, i.v.)  
Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

Drugs	Total No. of strains	MIC ( $\mu$ g/ml)															
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$				
BRL28500	B				1												
	U																
	A																
TIPC	B				1												
	U																
	A																

B : Before, U : Under, A : After administration of BRL28500

Table 29 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *P.aeruginosa* (8 strains) in human feces administered BRL28500 (3,200mg x 2, i.v.)

Drugs	Total No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										Inoculum size : $10^6\text{cells/ml}$					
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$\leq 100$			
BRL28500	B																
	U							1	2								
	A							1	1								1
TIPC	A											2					
	B											1	2				
	U											1	1				1
	A											1	1				

B : Before, U : Under, A : After administration of BRL28500

Table 30 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *P.fluorescens* (1 strain) in human feces administered BRL28500 (3,200mg x 2, i.v.)

Drugs	Total No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										Inoculum size : $10^6\text{cells/ml}$					
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$\leq 100$			
BRL28500	B																
	U																
	A																1
TIPC	B																
	U																
	A																1

B : Before, U : Under, A : After administration of BRL28500



Table 31 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *X.maltophilia* (1 strain) in human feces administered BRL28500 (3,200mg × 2, i.v.)

Drugs	Total No. of strains	MIC (μg/ml)										Inoculum size : 10 <sup>6</sup> cells/ml		
		≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100≤	
BRL28500	B													
	U													
	A										1			
TIPC	B													
	U													
	A											1		

B : Before, U : Under, A : After administration of BRL28500

6.25 μg/ml, TIPC の MIC もすべてが同じ域にあり, BRL 28500 の MIC は TIPC の MIC と類似か同じで, 投与開始前, 投与中, 投与終了後の分離株における 3 群間の比較では株数は少なかったが, BRL 28500 投与例と同様に 両剤共変化があるとはいえなかった (Table 32)。

② coagulase-negative Staphylococci

投与開始前, 投与中, 投与終了後の各々 4, 3, 5 株, 計 12 株に対する BRL 28500 の MIC は全株が 0.39~6.25 μg/ml, TIPC の MIC はすべてが 0.78~12.5 μg/ml で, BRL 28500 の MIC は TIPC の MIC と類似か同じあるいは 2 段階小を示し, 投与開始前, 投与中, 投与終了後の分離株における 3 群間の MIC の比較では株数は少なかったが, BRL 28500, TIPC 共に投与終了後の分離株は投与開始前と投与中の分離株より 2 段階以上大を呈す 3 株があった (Table 33)。

3) *E. faecalis*

投与開始前, 投与中, 投与終了後の各々 5, 3, 5 株, 計 13 株に対する BRL 28500 の MIC は全株が 25~50 μg/ml, TIPC の MIC はすべてが 50 μg/ml から 100 μg/ml 以上を示し, BRL 28500 の MIC は TIPC の MIC に類似か同じで, 投与開始前, 投与中, 投与終了後の分離株における 3 群間の MIC の比較では株数は少なかったが, BRL 28500 投与例と同様に BRL 28500, TIPC 共に変化があるとはいえなかった (Table 34)。

4) *E. faecium*

投与開始前, 投与中, 投与終了後の各々 1, 5, 3 株, 計 9 株に対する BRL 28500 の MIC は全株が 25 μg/ml から 100 μg/ml 以上, TIPC の MIC はすべてが 50 μg/ml から 100 μg/ml 以上を呈し, BRL 28500 の MIC は TIPC の MIC と類似か同じで, 投与開始前, 投与中, 投与終了後の分離株における 3 群間の MIC の比較では株数は少なかったが, BRL 28500 投与例と同様に BRL 28500, TIPC 共に変化があるとはいえなかった (Table 35)。

(2) グラム陰性桿菌

① *E. coli*

投与開始前, 投与中, 投与終了後の各々 15, 12, 22 株, 計 49 株に対する BRL 28500 の MIC は全株が 0.78 μg/ml から 100 μg/ml 以上に分布し, TIPC の MIC もすべてが BRL 28500 と同じ域にあり, BRL 28500 の MIC は TIPC の MIC と類似か同じあるいは 2 段階以上小を示し, 投与開始前, 投与中, 投与終了後の分離株における 3 群間の MIC の比較では 2 剤共に投与開始前より投与中, 投与終了後に大を呈する株があった (Table 36)。

Table 32 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *S.aureus* (10 strains) in human feces administered TIPC (3,000mg x 2, i.v.)

Drugs	Total No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )														
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$			
BRL28500	B				1	2		1								
	U					1										
	A						1	1	3							
TIPC	B				1		2									
	U							1								
	A								4							

B : Before, U : Under, A : After administration of TIPC

Table 33 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against coagulase-negative *Staphylococci* (12 strains) in human feces administered TIPC (3,000mg x 2, i.v.)

Drugs	Total No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )														
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$			
BRL28500	B				1		2	1								
	U						1	2								
	A						1	2	2							
TIPC	B						1									
	U							3								
	A							2	2	1						

B : Before, U : Under, A : After administration of TIPC

Table 34 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *E. faecalis* (13 strains) in human feces administered TIPC (3,000mg×2, i.v.)

Drugs	Total No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										Inoculum size : $10^6\text{cells/ml}$					
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		50	$100 \leq$			
BRL28500	B	5														5	
	U	3														3	
	A	5										1				4	
TIPC	B	5														5	
	U	3														3	
	A	5														3	2

B : Before, U : Under, A : After administration of TIPC

Table 35 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *E. faecium* (9 strains) in human feces administered TIPC (3,000mg×2, i.v.)

Drugs	Total No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										Inoculum size : $10^6\text{cells/ml}$						
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		50	$100 \leq$				
BRL28500	B	1															1	
	U	5																5
	A	3												1				2
TIPC	B	1															1	
	U	5																5
	A	3															1	2

B : Before, U : Under, A : After administration of TIPC

② *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*

投与開始前, 投与中, 投与終了後の各々 2, 7, 10 株, 計 19 株に対する BRL 28500 の MIC は全株が 3.13~50 µg/ml に分布し, TIPC の MIC はすべてが 12.5 µg/ml から 100 µg/ml 以上域にあり, BRL 28500 の MIC は 19 株中 1 株が TIPC の MIC に類似, 他 18 株は TIPC の MIC より 2 段階以上小を示し, 投与開始前, 投与中, 投与終了後の分離株における 3 群間の MIC の比較では株数は少なかったが, BRL 28500 投与例と同じく BRL 28500, TIPC 共に変化があるとはいえなかった (Table 37)。

③ *K. oxytoca*

投与終了後の 1 株のみで, BRL 28500 と TIPC の MIC は各々 6.25 µg/ml, 100 µg/ml 以上で, BRL 28500 の MIC は TIPC より 4 段階小を示した (Table 38)。

④ *C. freundii*

投与開始前の 1 株のみで, BRL 28500, TIPC 共に MIC 3.13 µg/ml を示した (Table 39)。

⑤ *E. cloacae*

投与終了後の 3 株のみで, BRL 28500, TIPC 共に MIC はいずれの株も同じで, 0.78~3.13 µg/ml を呈した (Table 40)。

⑥ *E. amnigenus*

投与開始前の 1 株のみで, BRL 28500, TIPC 共に MIC は 1.56 µg/ml を示した (Table 41)。

⑦ *H. alvei*

投与終了後の 2 株のみで, BRL 28500 の MIC は 2 株は共に 1.56 µg/ml, TIPC の MIC は 1.56 µg/ml か 3.13 µg/ml で, BRL 28500 の MIC は TIPC の MIC に類似か同じであった (Table 42)。

⑧ *P. aeruginosa*

投与開始前の分離株はなく, 投与中, 投与終了後の各 3 株, 計 6 株に対する BRL 28500 の MIC は全株が 6.25 µg/ml から 100 µg/ml 以上, TIPC の MIC もすべてが BRL 28500 の MIC 域にあり, BRL 28500 の MIC は全株が TIPC の MIC と同じで, 投与中と投与終了後の MIC の比較では株数は少なかったが, 両剤共に 4 株は変化がなく, 投与終了後の 2 株は投与中の分離株より大を呈した (Table 43)。

4. 副作用および臨床検査値異常

1) 副作用

BRL 28500 及び TIPC を投与し糞便内細菌叢への影響をみた各 6 例では発疹, 発熱及び胃腸障害などの副作用が出現した例はなかった。

2) 臨床検査値異常

前述の同じ例につき投与開始前と投与終了 3 日後に一

Table 36 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *E.coli* (49 strains) in human feces administered TIPC (3,000mg×2, i.v.)

Drugs	Total No. of strains	MIC (µg/ml)											100 ≤				
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50					
BRL28500	B					4	9	1		1							
	U						3	2		3	1		2				1
	A					5	11			1	1		3				
TIPC	B					4	9	1									1
	U						3	2									7
	A					4	10	2									6

B : Before, U : Under, A : After administration of TIPC

Table 37 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *K.pneumoniae* subsp. *pneumoniae* (19 strains) in human feces administered TIPC (3,000mg x 2, i.v.)  
Inoculum size : 10<sup>6</sup>cells/ml

Drugs	Total No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )														
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 $\leq$			
BRL28500	B								2							
	U						1		5	1						
	A								7	2		1				
TIPC	B										1					1
	U															7
	A										1			2		7

B : Before, U : Under, A : After administration of TIPC

Table 38 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *K.oxytoca* (1 strain) in human feces administered TIPC (3,000mg x 2, i.v.)  
Inoculum size : 10<sup>6</sup>cells/ml

Drugs	Total No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )															
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 $\leq$				
BRL28500	B	0															
	U	0															
	A	1							1								
TIPC	B	0															
	U	0															
	A	1															1

B : Before, U : Under, A : After administration of TIPC

Table 39 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *C. freundii* (1 strain) in human feces administered TIPC (3,000mg × 2, i.v.)  
Inoculum size : 10<sup>6</sup> cells/ml

Drugs	Total No. of strains	MIC (μg/ml)														
		≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 ≤			
BRL28500	B	1						1								
	U	0														
	A	0														
TIPC	B	1						1								
	U	0														
	A	0														

B : Before, U : Under, A : After administration of TIPC

Table 40 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *E. cloacae* (3 strains) in human feces administered TIPC (3,000mg × 2, i.v.)

Drugs	Total No. of strains	MIC (μg/ml)														
		≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 ≤			
BRL28500	B	0														
	U	0														
	A	3				1	1	1								
TIPC	B	0														
	U	0														
	A	3				1	1	1								

B : Before, U : Under, A : After administration of TIPC

Table 41 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *E.amnigenus* (1 strain) in human feces administered TIPC (3,000mg x 2, i.v.)

Drugs	Total No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										Inoculum size : $10^6\text{cells/ml}$												
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		50	$100 \leq$										
		B	1						1															
U	0																							
A	0																							
B	1										1													
U	0																							
A	0																							

B : Before, U : Under, A : After administration of TIPC

Table 42 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *H.abei* (2 strains) in human feces administered TIPC (3,000mg x 2, i.v.)

Drugs	Total No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										Inoculum size : $10^6\text{cells/ml}$													
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		50	$100 \leq$											
		B	0																						
U	0																								
A	2											2													
B	0																								
U	0																								
A	2											1	1												

B : Before, U : Under, A : After administration of TIPC

Table 43 Susceptibility of BRL28500 and TIPC against *F.aeruginosa* (6 strains) in human feces administered TIPC (3,000mg x 2, i.v.)

Drugs	Total No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										Inoculum size : $10^6$ cells/ml												
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		50	$100 \leq$										
BRL28500	B	0																						
	U	3									1													
	A	3																					2	
TIPC	B	0																						
	U	3																						
	A	3																						2

B : Before, U : Under, A : After administration of TIPC

般検血 (赤血球数, 白血球数, 白血球百分率, Hb, Ht, 血小板数), プロトロンビン時間, 血清生化学的検査 (総蛋白, A/G 比, 総ビリルビン, 総コレステロール, GOT, GPT, Al-P, LDH, BUN, Creatinine, 血清電解質 (Na, K, Cl)) 及び尿検査 (pH, 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣) を実施し, 投与前, 後の GOT, GPT, Al-P, LDH, BUN, Creatinine だけを Table 44 と 45 に示したが, BRL 28500 投与例では GPT で Case 2 は投与開始前より軽度異常値で 44 K. U., Case 5 は 25 K. U. で, 投与終了 3 日後それぞれ 104, 42 K. U. へと異常上昇したが, その後のチェックはなされていないことから経過は不明で, TIPC 投与例では異常値を呈した例はなく, これらの検査以外の項目では両剤共に異常値をきたした例はなかった (Tables 44, 45)。

III. 考 察

抗菌製剤をヒトに投与した場合の副作用の 1 つとして下痢がある。その原因は腸内細菌叢のみだれや菌交代, 場合によっては *C. difficile* が関与するといわれているが, その他の細菌も関係する可能性があると思われている<sup>4)</sup>。

そこで新しく開発された CVA-K と TIPC が力価比 1 : 15 で配合された注射用抗生物質 BRL 28500 もこの面での検討が必要で, 20~26 歳, 平均 22.5 歳, 体重 54~92 kg, 平均 67.9 kg の健康男性 12 例中各 6 例に BRL 28500 を 1 回の投与量 3,200 mg, 対照薬として TIPC を 1 回の投与量 3,000 mg, 両剤共に 1 日朝, 夕 2 回, one shot 静注で述べ 6 日間, 実質 5 日間投与し, 投与開始前 5 日, 投与開始日, 投与開始 3 日後, 投与開始 5 日後 (投与終了日), 投与終了 3, 5, 10 日後における糞便内細菌叢の変動を観察し, 両薬剤投与時の糞便中薬剤濃度を測定, 分離株に対する BRL 28500, TIPC の薬剤感受性を測定し, 投与開始前, 投与中, 投与終了後の 3 群間における BRL 28500 と TIPC の MIC を比較すると共に副作用及び臨床検査値への影響を検討した。

まず糞便内細菌叢への影響であるが, BRL 28500 投与 6 例の *Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は投与開始 3 日後, 投与開始 5 日後及び投与終了 10 日後に各々 1, 2, 1 例から分離されなかったが, 投与開始前 5 日, 投与開始日, 投与終了 3, 5 日後は全例から検出され, 各検査日の平均菌数は投与開始前 5 日と投与開始日共に  $10^7$  cells/g 台, 投与開始 3 日後は  $10^8$  cells/g 台を示し, 投与開始前の 2 検索日の菌数に類似したが, 投与開始 5 日後及び投与終了 3 日後は各々  $10^{10}$ ,  $10^9$  cells/g 台で, 投与開始前の 2 検索日より 3, 2 段階高い菌数を示し, 投与終了 5, 10 日後は各々  $10^8$ ,  $10^7$  cells/g 台で投与開始前の 2 検索日と類似か同台であった。*Klebsiella* spp. は投



Table 44 Laboratory findings administered BRL28500 (3,200mg×2,i.v.)

Case No.	G.O.T.(K.U.)		G.P.T.(K.U.)		Al-P(mU/ml)		LDH(W.U.)		BUN(mg/dl)		Creatinine(mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	16	25	11	20	231	235	252	289	11.4	12.7	1.2	1.0
2	22	38	44	104	181	163	240	272	17.2	13.7	1.1	1.0
3	13	17	9	11	168	142	265	266	12.9	10.7	1.0	0.9
4	34	24	48	54	253	228	319	297	12.8	14.6	1.1	0.9
5	22	20	25	42	192	196	299	348	12.9	13.2	1.1	1.0
6	14	21	8	28	258	225	264	289	15.6	11.2	1.5	1.2

Table 45 Laboratory findings administered TIPC (3,000mg×2,i.v.)

Case No.	G.O.T.(K.U.)		G.P.T.(K.U.)		Al-P(mU/ml)		LDH(W.U.)		BUN(mg/dl)		Creatinine(mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	11	17	8	14	160	200	82	119	12.2	13.7	1.2	1.1
2	15	16	13	26	189	182	259	270	9.5	9.7	1.2	0.9
3	18	18	15	21	212	203	270	280	20.6	17.0	1.1	1.0
4	15	22	8	29	166	151	226	273	15.9	14.7	1.2	1.0
5	12	14	8	10	126	127	249	265	16.5	15.7	1.2	1.0
6	12	17	9	16	173	160	296	304	14.5	13.9	1.1	1.1

与開始前5日と投与開始日は各2, 1例から分離されたが, 投与開始3日後, 投与開始5日後及び投与終了3日後は各々4, 6, 5例から検出され, 分離例は多くなり, それぞれの平均菌数は $10^7$ ,  $10^7$ ,  $10^9$  cells/g 台で, 投与終了5, 10日後の検出例はいずれも3例と少なくなった。*Citrobacter* spp. は投与開始前5日, 投与開始3日後, 投与終了3, 5, 10日後に各々2, 1, 1, 2, 1例から分離されたが一定の傾向はなく, *Enterobacter* spp. も投与開始日のみ1例からの検出にとどまった。*Enterobacteriaceae* 全体では投与開始前5日, 投与開始日の平均菌数はいずれも $10^7$  cells/g 台を示し, 投与開始3日後は $10^8$  cells/g 台で投与開始前の2検索日と類似, 投与開始5日後と投与終了3日後は *E. coli* の平均菌数が増加したことが影響して各々 $10^{10}$ ,  $10^9$  cells/g 台を呈し, 投与開始前の2検索日に比べそれぞれ3, 2段階高く, 投与終了5, 10日後はいずれも $10^8$  cells/g 台で, 投与開始前の2検索日に類似した。その他のグラム陰性桿菌では *Pseudomonas* spp. が投与開始前5日, 投与開始日, 投与開始3日後, 投与開始5日後, 投与終了3, 5日後に各々2, 2, 1, 2, 3, 1例から分離されたが一定の傾向を示さなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* spp. は投与開始5日後は全例から検出されなかったが, 投与開始前5日, 投与開始日, 投与開始3日後, 投与終了3, 5, 10日後は各々2, 4, 4, 2, 1, 4例から分離され, すべてが $10^2$ ~ $10^8$  cells/g 台の域にあり, 投与開始5日後から投与終了

5日後に検出例が少なくなる傾向にあった。*Enterococcus* spp. は投与開始日と投与開始5日後に各1例から分離されなかったが, 他の5検索日は全例から検出され, いずれの検索日も平均菌数は $10^7$ ~ $10^9$  cells/g 域にあり, 著しい変化はなく, *Micrococcus* spp. は投与開始前5日に3例と投与開始3日後に1例のみから分離され, 前者の3例は $10^2$ ~ $10^6$  cells/g 台, 後者の1例は $10^4$  cells/g 台で一定の傾向にはなかった。*Candida* spp. は投与開始前5日, 投与開始日及び投与開始3日後は各々2, 3例からの検出にとどまっていたが, 投与開始5日後, 投与終了3日後及び投与終了5日後は各々5, 4, 4例と分離例は多くなったが, 平均菌数は $10^3$ ~ $10^4$  cells/g 台で, 著しい菌数の増加はみられず, 投与終了10日後の検出例は少なくなり3例で, いずれも $10^2$ ~ $10^5$  cells/g 台であった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* spp. はいずれの検索日も平均菌数は $10^{10}$ ~ $10^{11}$  cells/g 台で変化はなく, *C. difficile* は全例から分離されなかったが, Case 1 で投与開始前5日, 投与開始日及び投与開始3日後, Case 2 で投与開始日と投与開始3日後に Toxin が認められ, 総嫌気性菌数は7検索日共に平均菌数は $10^{10}$ ~ $10^{11}$  cells/g 台で変化はなかった。

TIPC 投与6例の *Enterobacteriaceae* 中 *E. coli* は投与開始前5日, 投与開始3日後, 投与終了3, 5日後各1例で検出されなかったが, いずれの検索日も平均菌数は $10^8$ ~ $10^9$  cells/g 台で, BRL 28500 投与例のように菌

数が増加する傾向は示さなかった。*Klebsiella* spp. は投与開始前5日と投与開始日は各1例のみから分離されたが、投与開始3日後は4例と検出例は増加し、平均菌数は $10^8$  cells/g 台、投与開始5日後は3例から検出され $10^5 \sim 10^8$  cells/g 台、投与終了3日後は再び検出例は増加し5例で、平均菌数は $10^8$  cells/g 台、投与終了5日後の分離例は2例と少なくなったが、投与終了10日後には再度検出例は4例と多くなり、平均菌数は $10^6$  cells/g 台で、BRL 28500 投与例に類似の傾向を示した。*Citrobacter* spp. は投与開始前5日、投与終了3, 5, 10日後に各1例のみから分離され $10^8 \sim 10^9$  cells/g 台、*Enterobacter* spp. は投与開始前5日、投与終了3, 5, 10日後に各1例のみから検出され $10^3 \sim 10^6$  cells/g 台、*H. alvei* は投与終了5, 10日後のみ同一例が各々 $10^6$ ,  $10^7$  cells/g 台を示し、3菌種共に一定の傾向はなかった。*Enterobacteriaceae* 全体ではいずれの検索日でも平均菌数は $10^8 \sim 10^9$  cells/g 台で、BRL 28500 投与例のような変化はなく、その他のグラム陰性桿菌では *Pseudomonas* spp. が投与開始3日後、投与開始5日後及び投与終了10日後各々1, 2, 3例に分離され、 $10^2 \sim 10^4$  cells/g 台で、著しい菌数の増加を呈する例はなかった。

グラム陽性菌中 *Staphylococcus* spp. は投与開始前5日及び投与開始日に各々4, 3例から検出され、前者の平均菌数は $10^7$  cells/g 台、後者は $10^2 \sim 10^8$  cells/g 台域で、投与開始3日後及び投与開始5日後の分離例は各々2, 3例、投与終了3日後の検出例は1例と少なくなり、投与終了5, 10日後は各々4, 3例から分離され、前者の平均菌数は $10^7$  cells/g 台、後は $10^3 \sim 10^6$  cells/g 台で、BRL 28500 投与例に類似の傾向を示した。*Enterococcus* spp. はいずれの検索日も全例から検出され、平均菌数は $10^7 \sim 10^9$  cells/g 台で、著しい変化はなく、*Micrococcus* spp. はどの検索日でも全例から分離されなかった。*Candida* spp. は投与開始前5日と投与開始日は各々1, 2例のみからの検出であったが、投与開始3日後及び投与開始5日後に各々5, 4例と分離例は増加し、平均菌数はいずれも $10^4$  cells/g 台、投与終了3, 5日後は各々3, 2例から検出されいずれも $10^8 \sim 10^9$  cells/g 台であったが、投与終了10日後は再び分離例は増加し4例で、平均菌数は $10^4$  cells/g 台で、BRL 28500 投与例に類似の傾向にあった。

嫌気性菌中 *Bacteroides* spp. はいずれの検索日も全例が平均菌数 $10^{10} \sim 10^{11}$  cells/g 台で変化はなく、*C. difficile* はすべてから検出されなかったが、Case 6の1例のみで、7検索日共にToxinが認められた。総嫌気性菌数はいずれの検索日も全例が平均菌数 $10^{11}$  cells/g 台で変化を呈しなかった。

BRL 28500 投与6例における糞便中のCVAとTIPCの濃度はいずれの測定日も全例が検出限界以下、TIPC投与の6例でも糞便中のTIPC濃度はいずれの測定日もすべての例が検出限界以下であった。BRL 28500 投与例でBRL 25000 投与例成績と同様に<sup>5)</sup>CVAがいずれの例も検出限界以下であった原因は大槻らのラットでの報告<sup>9)</sup>と同じようにヒトでも消化管内で分解されるためと考えられ、TIPCでも全例が検出限界以下であった原因は、たとえTIPCの一部が消化管内に排泄されても、配合剤の $\beta$ -lactamase阻害剤であるCVAは前述のように分解されることから糞便内の種々の細菌が産生する $\beta$ -lactamaseによる分解あるいは内容物により活性が低下するためと思われる。TIPC投与例でも全例が検出限界以下であった原因は前述のBRL 28500 投与例のTIPCと同じことが考えられる。

次にBRL 28500及びTIPCを投与し糞便内細菌叢への影響をみた各6例の糞便から分離した種々の細菌につき接種菌量 $10^6$  cells/gでBRL 28500とTIPCの感受性を測定し、投与開始前、投与中、投与終了後の3群間におけるMICを比較したところ、BRL 28500投与例ではグラム陽性球菌中 *S. aureus* 5株に対するBRL 28500のMICは全株が $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ 、TIPCのMICはすべてが $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ で、両剤は類似か同じMICを示し、coagulase-negative Staphylococci 11株に対するBRL 28500のMICはいずれも $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ 、TIPCのMICは全株が $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ で、*S. aureus*と同様に両剤は類似か同じMICを呈した。*E. faecalis* 19株に対するBRL 28500のMICはすべてが $25 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ 以上、TIPCのMICはいずれも $50 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ 以上で、*S. aureus*及びcoagulase-negative Staphylococciと同様に両剤は類似か同じMICを示し、*E. faecium* 7株に対するBRL 28500のMICは全株が $25 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ 以上、TIPCのMICはすべてが $50 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ 以上で、*S. aureus*, coagulase negative Staphylococci及び*E. faecalis*と同じく両剤は類似か同様のMICを示し、これら4菌種における投与開始前、投与中、投与終了後のMICの比較では株数は少なかったが、両剤共に変化があるとはいえなかった。*Micrococcus* spp. 4株に対するBRL 28500のMICは3株が $1.56 \mu\text{g/ml}$ か $3.13 \mu\text{g/ml}$ 、1株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上、TIPCのMICは3株が $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ 、1株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上で、BRL 28500のMICはTIPCのMICに類似か同じあるいは2段階小を呈し、投与中に分離された1株のMICは両剤共に投与開始前の3株におけるMICより大であった。

グラム陰性桿菌中 *E. coli* 52 株に対する BRL 28500 の MIC は全株が 0.78~50  $\mu\text{g/ml}$ , TIPC の MIC はすべてが 0.78  $\mu\text{g/ml}$  から 100  $\mu\text{g/ml}$  以上域にあり, BRL 28500 で MIC が 3.13  $\mu\text{g/ml}$  より小を示した株は TIPC の MIC と著しい違いはなかったが, BRL 28500 で MIC が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  より大の株は TIPC の MIC と類似か 2段階以上小を呈した。*K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* 22 株に対する BRL 28500 の MIC はいずれも 1.56~25  $\mu\text{g/ml}$ , TIPC の MIC は全株が 25  $\mu\text{g/ml}$  から 100  $\mu\text{g/ml}$  以上にあり, BRL 28500 の MIC はすべてが TIPC の MIC より 2段階以上小を示し, *K. oxytoca* 7 株に対する BRL 28500 の MIC はいずれも 3.13~12.5  $\mu\text{g/ml}$ , TIPC の MIC は全株が 50  $\mu\text{g/ml}$  か 100  $\mu\text{g/ml}$  以上で, BRL 28500 の MIC はすべてが TIPC の MIC に比べ 3段階以上小を呈し, これら 3菌種における投与開始前, 投与中, 投与終了後の MIC の比較では株数の少ない菌種もあったが, 両剤共に変化があるとはいえなかった。*C. freundii* 6 株に対する BRL 28500 の MIC はいずれも 1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$ , TIPC の MIC は全株が 1.56  $\mu\text{g/ml}$  から 100  $\mu\text{g/ml}$  以上で, BRL 28500 の MIC はすべてが TIPC の MIC と同様か 3段階以上小を示し, 投与開始前, 投与中, 投与終了後の MIC 比較では株数は少なかったが両剤共に投与開始前, 投与中の分離株は投与終了後の分離株より大を呈する株があった。*E. agglomerans* 1 株に対する MIC は両剤共に 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , *P. aeruginosa* 8 株に対する両剤の MIC はいずれも 6.25  $\mu\text{g/ml}$  から 100  $\mu\text{g/ml}$  以上で, 両剤共に類似か同じ MIC を呈し, 投与開始前, 投与中, 投与終了後の MIC の比較では株数は少なかったが両剤共に変化があるとはいえず, *P. fluorescens* 1 株に対する MIC は両剤共に 100  $\mu\text{g/ml}$  以上, *X. maltophilia* 1 株に対する MIC でも両剤は 50  $\mu\text{g/ml}$  と同様で, グラム陽性球菌グラム陰性桿菌共に今日までに報告されている菌種の MIC については類似した<sup>2)</sup>。

一方, TIPC 投与例ではグラム陽性球菌中 *S. aureus* 10 株に対する MIC は両剤共に 0.39~6.25  $\mu\text{g/ml}$  域にあり, BRL 28500 の MIC は TIPC の MIC と類似か同様で投与開始前, 投与中, 投与終了後の MIC 比較では株数は少なかったが, BRL 28500 投与例と同じく変化があるとはいえず, coagulase-negative Staphylococci 12 株に対する BRL 28500 の MIC はすべてが 0.39~6.25  $\mu\text{g/ml}$ , TIPC の MIC はいずれも 0.78~12.5  $\mu\text{g/ml}$  で, BRL 28500 の MIC は TIPC の MIC と類似か同じあるいは 2段階小を示し, 投与開始前, 投与中, 投与終了後の MIC と比べると株数は少なかったが, 両剤共に投与終了後の分離株は投与開始前と投与中の分離株

より 2段階以上大を呈する株があった。*E. faecalis* 13 株に対する BRL 28500 の MIC は全株が 25~50  $\mu\text{g/ml}$ , TIPC の MIC はすべてが 50  $\mu\text{g/ml}$  から 100  $\mu\text{g/ml}$ , *E. faecium* 9 株に対する BRL 28500 の MIC はいずれも 25  $\mu\text{g/ml}$  から 100  $\mu\text{g/ml}$ , TIPC の MIC は全株が 50  $\mu\text{g/ml}$  から 100  $\mu\text{g/ml}$  以上で, これら 2菌種に対する両剤の MIC は類似か同じで, 投与開始前, 投与中, 投与終了後の 2菌種に対する MIC の比較では株数は少なかったが, BRL 28500 投与例と同様に変化があるとはいえなかった。

グラム陰性桿菌中 *E. coli* 49 株に対する MIC は両剤共に 0.78  $\mu\text{g/ml}$  から 100  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布し, BRL 28500 の MIC は TIPC の MIC と類似か同じあるいは 2段階以上小を示し, 投与開始前, 投与中, 投与終了後の分離株における 3群間の MIC を比べると両剤共に投与開始前より投与中, 投与終了後に大を呈する株があった。*K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* 19 株に対する BRL 28500 の MIC はいずれも 3.13~50  $\mu\text{g/ml}$ , TIPC の MIC は全株が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  から 100  $\mu\text{g/ml}$  以上域にあり, BRL 28500 の MIC は TIPC の MIC と 1株が類似, 他 18 株は 2段階小を示し, 投与開始前, 投与中, 投与終了後の分離株における 3群間の MIC 比較では株数は少なかったが, BRL 28500 投与例と同様に両剤共に変化はなく, *K. oxytoca* 1 株に対する BRL 28500 と TIPC の MIC は各々 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , 100  $\mu\text{g/ml}$  以上で, BRL 28500 の MIC は TIPC の MIC より 4段階小を呈した。*C. freundii* 1 株に対する MIC は両剤共に 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , *E. cloacae* 3 株に対する MIC でも両剤共に 0.78~3.13  $\mu\text{g/ml}$ , *E. amnigenes* 1 株に対する MIC は両剤共に 1.56  $\mu\text{g/ml}$  を示し, これら 3菌種に対する BRL 28500 の MIC は同じで, *H. alvei* 2 株に対する BRL 28500 の MIC は 2株共に 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , TIPC の MIC は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  か 3.13  $\mu\text{g/ml}$  で, BRL 28500 の MIC は TIPC の MIC に類似した。*P. aeruginosa* 6 株に対する MIC は両剤共にすべてが 6.25  $\mu\text{g/ml}$  から 100  $\mu\text{g/ml}$  以上を呈し, BRL 28500 の MIC は TIPC の MIC と同じで, 投与中と投与終了後の MIC を比べると分離株数は少なかったが, 両剤共に 4株は変化を示さず, 投与終了後の 2株は投与中の分離株より大を呈し, グラム陽性球菌及びグラム陰性桿菌共に今日までに報告されている菌種の MIC については類似した<sup>2)</sup>。

副作用の出現は BRL 28500, TIPC 投与例共になく, 臨床検査値への影響では BRL 28500 投与の 6例中 2例で GPT の異常値がみられ, 1例は投与開始前に 44 K. U. と軽度異常値を示していたが投与終了 3日後 104 K. U. へと異常上昇, 1例は投与開始前 25 K. U. から

投与終了3日後42 K. U. へと軽度異常上昇を呈したが、両者共にその後のチェックはなされていないことから経過は不明で、その他の検査で異常をきたした例はなかった。

#### 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) 新薬シンポジウム BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin)。第 33 回日本化学療法学会総会, May 23~25, 東京 1985
- 3) ALLEN, S. D: Manual of Clinical Microbiology, 4th ed., Edited by LENNETTE, E. D., A. BALOWS, W. J. HAUSLERS JR, and H. J. SHADOMY,

p. 434~444, American Society for Microbiology, Washington, 1985

- 4) 坂崎利一: 下痢-腸炎と腸内菌叢。最新医学 33: 2030~2033, 1978
- 5) 本廣 孝, 田中耕一, 古賀達彦, 島田 康, 富田尚文, 阪田保隆, 藤本 保, 西山 亨, 久田直樹, 石本耕治, 富永 薫, 山下文雄: 成人における BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) 及び Amoxicillin 投与時の糞便内細菌叢への影響。Jap. J. Antibiotics 38: 441~480, 1985
- 6) 大槻俊治, 三次孝一, 牛沢幸司, 江角凱夫, 南保俊雄, 横島徹憲, 幸嶋祥亘, 西岡佳隆, 熊倉博之, P. F. LANGLEY: BRL 25000 の体内動態。第 1 報。ラットにおける BRL 14151 K 投与時の吸収, 分布, 排泄および代謝。Chemotherapy 31 (Suppl. 2): 297~310, 1983

## EFFECT OF BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) ON BACTERIAL FLORA IN HUMAN FECES

TAKASHI MOTOHIRO, AKIRA KAWAKAMI, MASASHI ARAMAKI, KOICHI TANAKA,  
TATSUHIKO KOGA, YASUSHI SHIMADA, SHOBUN TOMITA, YASUTAKA SAKATA,  
TAMOTSU FUJIMOTO, TOHRU NISHIYAMA, NAOKI KUDA, KOJI ISHIMOTO,  
KAORU TOMINAGA and FUMIO YAMASHITA

Department of Pediatrics, School of Medicine, Kurume University

BRL 28500, a formulation of clavulanic acid (CVA 1 part) and ticarcillin (15 parts) and ticarcillin alone (TIPC) (as a control) were administered to healthy volunteers, aged 20~26 years. Volunteers were separated into 2 groups of 6 and each drug was administered intravenously twice a day for 5 days. The fecal flora were studied before dosage, during administration and after the administration course was completed. Fecal concentrations of TIPC and CVA and the susceptibility of the bacteria to TIPC, CVA and BRL 28500 were measured. Side effects and laboratory findings were also checked. The results obtained were as follows:

1. In the group receiving BRL 28500 (3,200 mg × 2/day), the fecal population of *E. coli* increased by 2 or 3 logarithms both 5 days after initiation and 3 days after end of administration. At the same time, the number of subjects from whom *Klebsiella* spp. were detected, increased whilst for *Staphylococcus* spp. the number decreased. These changes returned to initial levels 5 or 10 days after the end of administration. No consistent changes in the fecal population were noted for the other Gram-negative bacilli, Gram-positive organisms or anaerobic bacteria. In the TIPC (3,000 mg × 2/day) group, the number of cases from which *Klebsiella* spp. and *Staphylococcus* spp. were detected changed in the same manner as with BRL 28500 but no consistent changes in population were noted for *E. coli*, the other Gram-negative bacilli, Gram-positive organisms or anaerobic bacteria.

2. The fecal concentrations of TIPC and CVA were below the detection limit in all cases.

3. The MICs of TIPC and BRL 28500 against fecal isolates from the volunteers, using inoculum sizes of 10<sup>6</sup> cells/ml. The results were similar to those reported in other publications and in particular BRL 28500 was found to have a stronger effect than TIPC against many Gram-negative bacilli.

4. No side effects were noted in either group. Slight GPT elevation was noted in 2 cases in the BRL 28500 group but no abnormal finding was noted in any subject of the TIPC group.