

産婦人科領域における BRL 28500
(Clavulanic acid-Ticarcillin) の体液内濃度の検討

安永昌子・宮村庸剛・吉村秀一郎
藤下晃・今村定臣・山辺徹
長崎大学医学部産科婦人科学教室

Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) の配合剤 BRL 28500 の産婦人科領域における基礎的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 骨盤死腔浸出液濃度：広汎性または子宮単純全摘術後の5例に BRL 28500 を 1.6 g 静注投与した。TIPC および CVA 濃度は2時間後にそれぞれ 21.28 $\mu\text{g/ml}$ および 1.85 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、以後漸減した。TIPC および CVA の骨盤死腔浸出液中への移行率は最高値で対比すると、それぞれ血清中濃度の 7.4% および 13.1% であった。

2. 妊婦における体液内濃度：妊婦に BRL 28500 を 1.6 g 静注投与後 8分～9時間 53分の27例における体液内の濃度は次のとおりであった。

1) 母体血清中濃度：TIPC 濃度は投与後 10分の症例で 146.39 $\mu\text{g/ml}$ 、CVA 濃度は投与後 25分の症例で 5.67 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、以後ともに減少した。

2) 臍帯血清中濃度：TIPC 濃度は投与後 12分の症例で 30.36 $\mu\text{g/ml}$ 、CVA 濃度は投与後 1時間 39分の症例で 1.46 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、以後漸減した。

3) 羊水中濃度：TIPC および CVA 濃度は投与後 3時間 18分の症例でそれぞれ 23.81 $\mu\text{g/ml}$ および 1.74 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示した。

今日、感染症に対する化学療法は β -lactam 系抗生物質がその主流をなしているが、細菌の β -lactamase 産生による耐性菌の出現が問題となっている。

Clavulanic acid (CVA) は、英国ビーチャム社が開発した β -lactamase 阻害剤¹⁾で、 β -lactamase と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久に不活化する。BRL 28500 は、この CVA と既に広く臨床に供されている Penicillin 系抗生物質である Ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の比率で配合した注射用抗生物質であり²⁾、 β -lactamase に安定で広い抗菌スペクトルを持つ^{3,4)}。

私どもは産婦人科領域における BRL 28500 に関する基礎的検討を試みたので、その成績を報告する。

I. 材料と方法

1. 骨盤死腔浸出液中濃度

広汎性子宮全摘出術または単純子宮全摘出術中に骨盤死腔へ polyethylene tube を経腔的に留置した。術後、BRL 28500 1.6 g を 20 ml の注射用蒸留水に溶解して、約3分間で経静脈的に投与し、その後、経時的に血液(直後、0.5, 1, 2, 4, 6時間)および骨盤死腔浸出液(直後、0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8時間)を採取した。

2. 経胎盤移行

陣痛発来中の妊婦に BRL 28500 を 1.6 g 静注投与し、分娩時に母体血、臍帯血および羊水の採取を行った。投与対象の妊婦の妊娠経過はすべて正常であった。

3. 測定方法

濃度測定は TIPC および CVA のそれぞれについて行った。TIPC 濃度は *P. aeruginosa* NCTC 10701 を、また CVA 濃度は *K. pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とする bioassay 法で測定した。

II. 成績

1. 骨盤死腔浸出液中濃度 (Fig. 1)

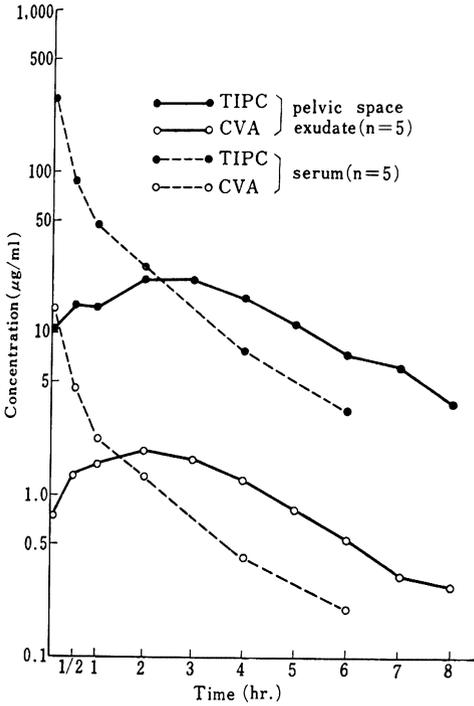
a) 血清中濃度 (Table 1)

TIPC 濃度は投与直後 238.93～336.95 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示した後漸減し、6時間後には 0.78 未満～4.67 $\mu\text{g/ml}$ となった。CVA 濃度も同様に投与直後 11.39～16.83 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示した後漸減し、6時間後には 0.08 未満～0.38 $\mu\text{g/ml}$ となった。

b) 骨盤死腔浸出液中濃度 (Table 2)

TIPC 濃度は投与2時間後に測定平均値 21.28 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示した後漸減し、8時間後に 3.68 $\mu\text{g/ml}$ となった。骨盤死腔浸出液中への移行率は最高値で対比すると、血清中濃度の 7.4% であった。また、CVA 濃度も投与2時間後に測定平均値 1.85 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示

Fig. 1 Pelvic space exudate and serum concentration of TIPC and CVA after intravenous administration of BRL 28500 (1.6 g)



した後漸減し、8時間後に $0.27 \mu\text{g/ml}$ となった。骨盤死腔浸出液中への移行率は最高値で対比すると、血清中濃度の 13.1% であった。

2. 経胎盤移行 (Table 3)

Table 1 Serum concentration of TIPC and CVA after intravenous administration of BRL28500 (1.6g)

Drug	Time (hr) Case	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
		0 hr*	1/2 hr	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr
TIPC	1. T.I.	336.95	84.59	62.87	32.81	13.92	4.67
	2. M.I.			55.55	34.16	11.36	2.24
	3. I.S.	238.93	71.53	31.84	17.93	1.55	< 0.78
	4. A.T.		64.47	28.71	10.01	1.25	< 0.78
	5. I.K.		123.31	51.52	33.84	9.57	2.51
	Mean ±S.D.	287.94 ±22.73	85.98 ±22.73	46.10 ±13.46	25.75 ± 9.95	7.53 ± 5.19	3.14 ± 1.09
CVA	1. T.I.	16.83	4.75	3.47	2.07	0.82	0.38
	2. M.I.			2.63	1.54	0.37	0.17
	3. I.S.	11.39	3.95	1.84	0.99	0.24	< 0.08
	4. A.T.		3.62	1.66	0.53	0.13	0.10
	5. I.K.		6.62	2.33	1.35	0.48	0.16
	Mean ±S.D.	14.11 ±1.00	4.64 ± 1.00	2.39 ± 0.64	1.30 ± 0.52	0.41 ± 0.24	0.20 ± 0.11

* : The end of administration

投与後 8 分～9 時間 53 分の 27 例について検討した。

a) 母体血清中濃度

TIPC 濃度は投与後 10 分の症例で $146.39 \mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、以後減少し、9 時間 53 分の症例で $0.78 \mu\text{g/ml}$ 未満であった。CVA 濃度は投与後 25 分の症例で $5.67 \mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、以後減少し、9 時間 53 分の症例で $0.08 \mu\text{g/ml}$ 未満であった。

b) 臍帯血清中濃度

TIPC 濃度は投与後 12 分の症例で $30.36 \mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、以後ゆるやかに減少し、5 時間 10 分の症例でも $12.42 \mu\text{g/ml}$ を維持していた。CVA 濃度は投与後 1 時間 39 分の症例で $1.46 \mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、以後漸減し、9 時間 53 分の症例で $0.08 \mu\text{g/ml}$ 未満であった。

c) 羊水中濃度

TIPC は投与後 8 分の症例で $0.86 \mu\text{g/ml}$ の濃度が測定された。3 時間 18 分の症例で $23.81 \mu\text{g/ml}$ と最高値がみられたが、3 時間 42 分の症例では $17.30 \mu\text{g/ml}$ であった。一方、CVA は投与後 1 時間 15 分の症例で $0.69 \mu\text{g/ml}$ の濃度が測定された。TIPC と同様に 3 時間 18 分の症例で $1.74 \mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、3 時間 42 分の症例では $1.37 \mu\text{g/ml}$ であった。

III. 考 察

今日、用いられている抗生物質のなかでも、ペニシリン剤、セフェム剤といった β -lactam 系抗生物質がその主流をなしている。

β -lactam 剤は薬剤過敏性を除けば安全性の高い薬剤であり、現在も抗菌力の増強、抗菌スペクトルの拡大、

Table 2 Pelvic space exudate concentration of TIPC and CVA after intravenous administration of BRL 28500 (1.6g)

Drug	Time (hr) Case	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		0 hr*	1/2 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr	7 hr	8 hr
TIPC	1. T.I.	5.50	0.78	2.89	18.85	22.71	22.38	18.62	12.99	8.37	5.11
	2. M.I.	19.07	26.14	8.55	24.25	27.25	23.23	15.60	10.50	6.54	4.64
	3. I.S.	11.66	8.37	27.90	26.74	18.56	9.27	6.71	2.29	<0.78	<0.78
	4. A.T.	<0.78	2.65	7.89	14.63	20.33	12.48	7.32	3.42	<0.78	<0.78
	5. I.K.	5.44	22.59	25.93	21.95	16.97	14.14	8.60	6.57	3.67	1.30
	Mean \pm S.D.	10.42 \pm 5.60	14.94 \pm 9.72	14.63 \pm 10.23	21.28 \pm 4.22	21.16 \pm 3.59	16.30 \pm 5.54	11.37 \pm 4.82	7.15 \pm 4.08	6.19 \pm 1.93	3.68 \pm 1.70
CVA	1. T.I.	0.33	0.08	0.35	1.61	1.85	1.77	1.40	1.09	0.68	0.39
	2. M.I.	1.34	2.19	1.02	1.89	2.31	1.71	0.99	0.61	0.35	0.22
	3. I.S.	0.72	0.59	2.68	2.22	0.94	0.53	0.38	0.19	0.11	<0.08
	4. A.T.	<0.08	0.24	0.94	1.35	1.57	1.01	0.58	0.24	0.14	<0.08
	5. I.K.	0.62	2.27	2.64	2.19	1.36	1.27	0.69	0.53	0.32	0.20
	Mean \pm S.D.	0.75 \pm 0.37	1.32 \pm 0.92	1.53 \pm 0.95	1.85 \pm 0.34	1.61 \pm 0.46	1.26 \pm 0.46	0.81 \pm 0.36	0.53 \pm 0.32	0.32 \pm 0.20	0.27 \pm 0.09

* : The end of administration

Table 3 Maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid concentrations of TIPC and CVA after intravenous administration of BRL28500 (1.6g)

No.	Time	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
		maternal serum		umbilical cord serum		amniotic fluid	
		TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA
1.	8 min	-		16.25	0.73	0.86	<0.08
2.	9 min			-		<0.78	<0.08
3.	10 min	146.39	0.46				-
4.	12 min			30.36	0.28	-	
5.	25 min	116.65	5.67	-			
6.	1 hr 00 min		-	10.03	0.34	-	-
7.	1 hr 11 min	33.51	0.42				
8.	1 hr 15 min					8.27	0.69
9.	1 hr 17 min			22.16	1.25	-	
10.	1 hr 18 min	11.46	0.69				
11.	1 hr 36 min	27.05	1.27			14.36	1.29
12.	1 hr 37 min					3.04	0.08
13.	1 hr 39 min			26.37	1.46		
14.	1 hr 45 min	26.27	1.38			13.35	1.10
15.	1 hr 47 min			23.89	1.40		-
16.	1 hr 55 min					2.92	0.42
17.	2 hr 35 min	14.95	0.79	18.64	0.85	-	-
18.	2 hr 46 min	9.18	<0.08				
19.	2 hr 50 min					1.15	<0.08
20.	2 hr 53 min	15.36	0.86			4.24	0.50
21.	2 hr 56 min			13.24	0.80		
22.	3 hr 18 min	11.40	0.42			23.81	1.74
23.	3 hr 20 min			14.61	0.57		-
24.	3 hr 42 min		-	8.71	0.47	17.30	1.37
25.	3 hr 47 min	2.53	0.17		-		-
26.	5 hr 10 min	10.42	0.35	12.42	0.39		-
27.	9 hr 53 min	<0.78	<0.08	<0.78	<0.08		-

β -lactamase 産生菌に対する β -lactamase 阻害剤など、新しい方向に向かって研究が進められている。

BRL 28500 は β -lactamase 阻害剤でそれ自身も弱い抗菌力をもつ CVA とペニシリン系抗生物質 TIPC を配合した抗生物質であり、臨床上の有用性が期待されている。

In vitro において、TIPC 単独では耐性を示した *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* および *Proteus mirabilis* などのグラム陰性桿菌や *Bacteroides fragilis* や *Staphylococcus aureus* に対しても、CVA の添加により最小発育阻止濃度 (MIC) の著明な低下をみとめている^{3,4)}。

今回、私どもは産婦人科領域における BRL 28500 に関する基礎的検討を行った。

骨盤死腔炎は子宮癌に対する広汎子宮全摘術後の合併症の1つであり、その原因菌として *E. coli*, *Bacteroides*, *Streptococcus faecalis* および *Proteus* などがあげられる⁵⁾。先に私どもの教室で SBPC, ABPC, CET, CER および CEZ の骨盤死腔への移行について検討したが、移行濃度は2~4時間後に最高となり、最高血清中濃度(投与30分後)の25~75%であった⁶⁾。本剤の移行はTIPCおよびCVAともに2時間後に最高値を示し、TIPCの移行率は7.4%、CVAのそれは13.1%であった。これは最高血清中濃度の測定時点が本剤では投与直後であったためであり、他の4剤と同じ投与30分後の血清中濃度との対比では、両剤の移行率は24.7および39.8%と良好で、他の薬剤とはほぼ同程度の移行がみられた。骨盤死腔炎の分離菌の中でも、*E. coli* が全体の約1/4を占め⁷⁾、本剤が *E. coli* に対して強い抗菌力を示すことから、骨盤死腔炎の予防および治療に有用であることが予想された。

周産期感染症の中でも羊水感染は、分娩時経過中および分娩後の母児感染症の誘因として重要である。前期破水および羊水感染例における羊水中分離菌は、*E. coli* を主とするグラム陰性桿菌群39.1%、*Staphylococcus* を主とするグラム陽性球菌群30.4%および *Peptostreptococcus* を主とする嫌気性菌群26.1%で、中でも *E. coli* の頻度が高い⁷⁾。種々の薬剤の臍帯血清中への移行をみると、投与後14分~3時間38分で最高値を示したが⁸⁻¹⁰⁾、本剤投与後、TIPCは12分後に、CVAは1時間39分に最高値を示した。また、羊水中移行はどの薬剤においても3時間~3時間38分で最高値を示したが、本剤投与後、TIPCおよびCVAはともに3時間18分で最高値となり、同程度の移行を示した。以上よ

り、BRL 28500が周産期感染においても予防および治療に有用性を示すことが予想された。

また、BRL 28500を静注投与した後のTIPCおよびCVAの骨盤死腔浸出液、臍帯血清および羊水中濃度の測定では、両薬剤とも有効濃度またはそれ以上の濃度を示し、移行は良好と考えられた。

したがって、BRL 28500は β -lactamase阻害剤のCVAをTIPCに配合したことにより、不活化酵素によって感受性を失った耐性菌に対してもTIPC本来の抗菌力を期待することができ、今回の成績は産婦人科領域における本剤の有用性を示唆するものと考えられた。

文 献

- 1) BROWN, A. G.; D. BUTTERWORTH, M. COLE, G. HANSCOMB, J. D. HOOD, C. READING & G. N. ROLINSON.: Naturally-occurring β -lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J. Antibiot.* 29(6): 668~669, 1976
- 2) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin), 東京, 1985
- 3) PAISLEY, J. W. & J. A. WASHINGTON II: Combined activity of clavulanic acid and ticarcillin against ticarcillin resistant, Gram-Negative bacilli. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14(2): 224~227, 1978
- 4) HUNTER, P. A.; K. COLEMAN, J. FISCHER & D. TAYLOR: *In vitro* synergistic properties of clavulanic acid, with ampicillin, amoxycillin and ticarcillin. *J. Antimicrob. Chemother.* 6: 455~470, 1980
- 5) 本村龍太郎: 骨盤死腔炎。The Experiment & Therapy. 578: 125~128, 1981
- 6) 本村龍太郎, 河野通久, 福居兼実, 山辺 徹: 広汎性子宮全摘術後の骨盤死腔炎に対する予防的化学療法に関する検討(第2報)。Chemotherapy 27: 170, 1979
- 7) 本村龍太郎: 周産期感染症。臨床医7(1): 153~155, 1981
- 8) 本村龍太郎, 石丸忠之, 河野通久, 中島久良, 山辺 徹: 産婦人科領域における Cefamandole に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy, 27 (S-5): 579~688, 1979
- 9) 本村龍太郎, 牛丸敬祥, 黄 宏駿, 谷口忠臣, 山辺 徹: 産婦人科領域における Mezlocillin の基礎的、臨床的研究。Chemotherapy, 27 (S-1): 382~388, 1979
- 10) 本村龍太郎, 寺元千香子, 荏田恭仁, 藤田 晃, 千代田隆児, 森 廣康, 山辺 徹: 産婦人科領域における Cefotetan (YM 09330) に関する基礎的、臨床的検討。Chemotherapy, 30 (S-1): 882~887, 1982

BODY FLUID CONCENTRAIONS OF BRL 28500
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN THE FIELD
OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

MASAKO YASUNAGA, TUNETAKE MIYAMURA, SHUICHIRO YOSHIMURA,
AKIRA FUJISHITA, SADAOMI IMAMURA and TOORU YAMABE

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University School of Medicine

Fundamental studies were carried out on BRL 28500, a formulation of clavulanic acid (CVA) (1 part) and ticarcillin (TIPC) (15 parts), in the field of obstetrics and gynecology and the following results were obtained.

1. Pelvic space exudate levels of TIPC and CVA were determined.

1.6 g BRL 28500 was intravenously administered to 5 patients who had undergone radical or simple hysterectomy. Peak levels of TIPC and CVA in pelvic space exudate were 21.2 $\mu\text{g/ml}$ and 1.85 $\mu\text{g/ml}$ respectively, 2 hours after administration. The transfer of TIPC and CVA to pelvic space was 7.4% and 13.1% of the maximum serum levels respectively.

2. Body fluid levels of TIPC and CVA in pregnant women were studied.

1.6 g BRL 28500 was intravenously administered to 27 pregnant women. Peak levels of TIPC and CVA in maternal serum were 146.39 $\mu\text{g/ml}$, 10 minutes after administration, and 5.67 $\mu\text{g/ml}$, 25 minutes after administration, respectively. Peak levels in umbilical cord serum were 30.36 $\mu\text{g TIPC/ml}$, 12 minutes after administration and 1.46 $\mu\text{g CVA/ml}$, 1 hour and 39 minutes after administration. Peak levels in amniotic fluid were 23.81 $\mu\text{g TIPC/ml}$ and 1.74 $\mu\text{g CVA/ml}$, achieved 3 hours and 18 minutes after administration.