

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的・臨床的研究

稲松孝思・浦山京子・岡 慎一・磯崎泰助・安達桂子

東京都老人医療センター内科*

島田 馨

東京大学医科学研究所感染免疫内科

Clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) の合剤である BRL 28500 について、血液由来 *Staphylococcus aureus* 87 株に対する抗菌力、高齢者における体内動態、高齢者感染症に対する治療成績について検討した。

1977 年以前の血液由来 *S. aureus* 17 株は全て BRL 28500 に対して 3.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 値を示し、carbenicillin (CBPC)、piperacillin (PIPC) に比して 1~2 管良好な成績であった。1978 年以降の分離株についてみても、CBPC、PIPC に比して BRL 28500 は 1~2 管良好な MIC 値を示したが、高度耐性菌の出現が見られ、過半数が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示した。この時期は methicillin・cephems 耐性黄色ブドウ球菌敗血症の多発した時期であり、これらは全て BRL 28500 に対しても高度耐性であった。

血清クレアチニン値の正常な平均年齢 78 歳の高齢者 4 例に BRL 28500 を 1.6 g 静注し、体内動態を検討した。 β 相血清中半減期は TIPC、CVA でそれぞれ 1.91、1.97 時間であり、健常人について報告値の 1.9、2.2 倍の値を示した。投与後 8 時間までの尿中回収率は、TIPC、CVA それぞれ 67.8、53.7% であった。

66~92 歳の高齢者にみられた肺炎 6 例、尿路感染症 4 例に対し BRL 28500 による治療を行い、臨床効果は全例著効または有効であった。PIPC に耐性の *Serratia marcescens*、*Enterobacter aerogenes* 各 1 株が BRL 28500 により除菌できた。副作用としては 1 例に好酸球増多をみとめた。

BRL 28500 は clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の割合で配合した注射用抗生剤であり、英国のビーチャム社で開発されたものである。TIPC は幅広い抗菌スペクトラムを有する合成ペニシリン剤であり、cephalosporinase 型 β -lactamase に対しては比較的安定であるが、penicillinase 型 β -lactamase には加水分解されやすく本剤の弱点となっている。CVA はこの β -lactamase、ことに penicillinase 型 β -lactamase と不可逆的に結合し、その酵素活性を不活化する¹⁾。この両剤を配合した BRL 28500 は各種耐性菌による感染症に対しても有効性の期待される薬剤である。

近年、多剤耐性 *S. aureus* の増加が指摘されているが²⁾、これを含む血液由来 *S. aureus* 87 株に対する BRL 28500、carbenicillin (CBPC)、piperacillin (PIPC) の最小発育阻止濃度を測定した。また、高齢患者 4 例における BRL 28500 の体内動態を検討した。さらに、昭和 58 年 12 月から 59 年 9 月までに 11 症例の感染症

における臨床効果、副作用について検討を行ったので報告する。

I. 血液由来 *S. aureus* に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

1) 材料・方法

被験菌株は東京都養育院附属病院において、1974 年から 1983 年までの 10 年間に血液培養により検出された 87 株であり、10% skim milk に入れ -80°C で保存していたものである³⁾。これら菌株に対する CBPC、PIPC、BRL 28500 の MIC を日本化学療法学会標準法に従って測定した。すなわち、被験株を Mueller-Hinton broth (Difco) で 18 時間培養後、同 broth を用いて 10^6 cells/ml の濃度に調整し、マイクロプランター (佐久間製作所) を用いて各々の薬剤を 0.1~100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度に添加した Mueller-Hinton 寒天培地 (Difco) に接種した。35°C で 18 時間培養後に MIC を判定した。

2) 成績

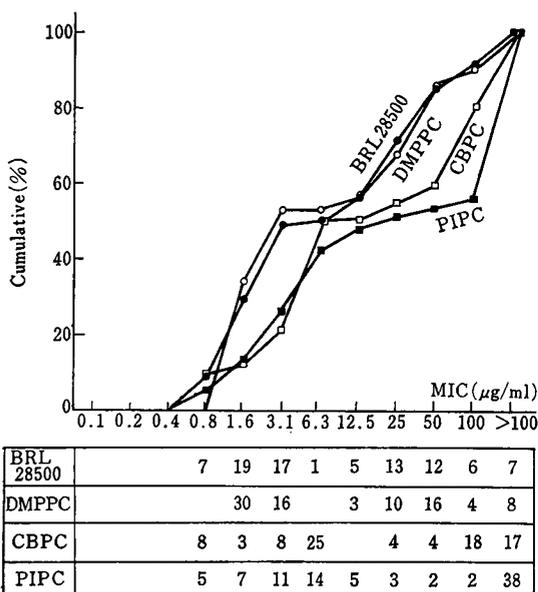
被験菌株を分離年度ごとに分けて、BRL 28500 に対して各々の MIC 値を示す株数を Table 1 に示した。1977 年度までの分離株 17 株では全て 0.8~3.1 $\mu\text{g/ml}$

* 1986 年 4 月 1 日付で東京都養育院附属病院は東京都老人医療センターと改称した。

Table 1 Susceptibilities of *S. aureus* isolated from blood culture to BRL 28500
MIC($\mu\text{g/ml}$) 10^6 cells/ml, 87 strains

>100									4	3	
100								2	3	1	
50							2	3	3	4	
25					1		4	3	2	3	
12.5						1	2	1		1	
6.3									1		
3.1		1	1			2	4	1	1	7	
1.6	3	3	1	2	3		4	1	1	1	
0.8	4		2				1				
0.4											
0.2											
≤ 0.1											
Year	'74	'75	'76	'77	'78	'79	'80	'81	'82	'83	Total
No. of strains isolated	7	4	4	2	4	3	17	11	15	20	87

Fig. 1 Susceptibilities of *S. aureus* isolated from blood culture to BRL 28500, DMPPC, CBPC and PIPC 10^6 cells/ml, 87 strains



の MIC であったが、1978 年度から耐性株の出現をみるようになった。1978 年度から 1983 年度には、70 株中 43 株 (61.4%) が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す耐性株であった。

Fig. 1 にこれら菌株の BRL 28500, CBPC, PIPC および既報の⁵⁾ methicillin (DMPPC) に対する MIC の累積%を示した。BRL 28500 と DMPPC の MIC 分布はほとんど重なり合うが、CBPC, PIPC に比較すると BRL 28500 の感受性は 1~2 管良好であった。また、DMPPC に耐性の株は全て BRL 28500 にも耐性を示した。

II. 高齢者における体内動態

1) 対象・方法

対象患者は 74~84 歳 (平均 78 歳) の 4 症例であるが、その概略は Table 2 に示した。いずれも血清クレアチニン値正常例であるが、クレアチニンクリアランス値は 26.0~47.0 ml/min (1 例は安田⁴⁾ のノモグラムにより求めた)、平均 37.2 ml/min であった。1.6g の BRL 28500 (CVA 0.1g + TIPC 1.5g) を生理的食塩水 20ml に溶解し、3 分間かけて静注し、経時的に採血・採尿を行った。被験検体は血清分離後測定に供するまで (7 日以内)、 -60°C に凍結保存した。

Table 2 Aged patients profiles

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	S-Cr (mg/dl)	Ccr (ml/min)	BUN (mg/dl)	Total protein (g/dl)
A	84. F	33	0.9	26.0*	22	6.3
B	76. M	35	0.8	33.9	11	7.5
C	74. F	44	0.8	41.7	8	6.7
D	78. M	54	1.0	47.0	16	7.0
Mean	78.0	41.5	0.9	37.2	14.3	6.9
±S.D.	4.3	9.6	0.1	9.2	6.1	0.5

* Calculated from Yasuda's nomogram for rapid evaluation of endogenous creatinine clearance.

Table 3 Serum levels of TIPC and CVA following 1.6g IV bolus administration of BRL 28500 in aged patients (n=4)

Case No.	Time(hr)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)								$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	AUC (hr· $\mu\text{g/ml}$)
		Before	1/4	1/2	1	2	4	6	8		
TIPC (1.5g)	A	<0.78	218.15	161.28	126.48	99.77	42.05	22.89	9.08	1.84	498.49
	B	<0.78	196.56	140.22	102.83	58.76	27.89	17.52	7.25	1.93	365.05
	C	<0.78	163.62	124.74	95.33	64.85	31.84	17.30	10.31	2.17	365.04
	D	<0.78	135.52	115.84	86.39	58.21	24.46	11.33	4.91	1.69	305.92
	Mean ±S.D.		178.46 36.36	135.52 19.91	102.76 17.18	70.40 19.81	31.56 7.62	17.26 4.72	7.89 2.35	1.91 0.20	383.62 81.49
CVA (0.1g)	A	<0.08	9.37	6.01	3.68	2.91	1.97	0.62	0.46	2.17	17.36
	B	<0.08	8.15	6.20	3.68	2.04	1.07	0.63	0.21	1.89	13.79
	C	<0.08	6.62	5.93	2.88	2.20	1.44	0.66	0.37	2.26	13.91
	D	<0.08	4.86	4.60	2.36	1.44	0.63	0.25	0.11	1.59	8.74
	Mean ±S.D.		7.25 1.95	5.68 0.73	3.15 0.65	2.15 0.60	1.28 0.57	0.54 0.19	0.29 0.16	1.97 0.30	13.45 3.55

Table 4 Urinary excretion of TIPC and CVA following 1.6g IV bolus administration of BRL 28500 in aged patients (n=4)

Case No.	Time(hr)	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)				Urinary recovery (%)				
		0-2	2-4	4-6	6-8	0-2	2-4	4-6	6-8	0-8
TIPC (1.5g)	A	2,372.8	2,447.4	1,060.3	328.4	21.84	19.98	10.90	3.38	56.10
	B	3,051.2	—	—	—	33.62	—	—	—	—
	C	2,150.8	1,580.7	772.1	521.2	44.48	20.40	10.00	5.06	79.93
	D	5,075.0	4,913.5	2,713.7	1,094.5	28.26	23.55	7.71	7.41	67.44
	Mean ±S.D.	3,162.45 1,331.32	2,980.53 1,729.18	1,515.36 1,047.74	648.03 398.48	32.05 9.58	21.31 1.95	9.54 1.64	5.45 2.29	67.82 11.92
CVA (0.1g)	A	130.7	117.5	50.5	17.6	18.05	14.39	7.79	2.72	42.95
	B	200.3	—	—	—	33.11	—	—	—	—
	C	120.9	101.1	36.7	27.1	37.5	19.57	6.99	3.94	68.00
	D	311.2	221.8	90.7	38.9	26.0	15.95	3.86	4.22	50.03
	Mean ±S.D.	190.78 87.72	146.80 65.47	59.30 28.05	27.87 10.67	28.67 8.52	16.64 2.66	6.21 2.08	3.63 0.80	53.65 12.91

Table 5 Pharmacokinetic parameters of BRL 28500 1.6g IV bolus administration

Drug	No.	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	α (hr^{-1})	β (hr^{-1})	$T_{1/2}(\alpha)$ (hr)	$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	K_{12} (hr^{-1})	K_{21} (hr^{-1})	K_{el} (hr^{-1})	AUC ($\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$)	V_d (L)
TIPC (1.5g)	A	896.08	196.52	13.0421	0.3764	0.0531	1.8415	8.9147	2.6545	1.8493	590.80	6.7452
	B	152.34	113.37	2.1878	0.3370	0.3168	2.0570	0.7437	1.1267	0.6543	406.08	10.9618
	C	90.46	105.78	1.6821	0.2953	0.4121	2.3470	0.4582	1.0429	0.4764	411.94	12.3293
	D	40.68	128.04	2.7769	0.4072	0.2496	1.7023	0.4658	2.2056	0.5127	329.10	11.1935
	Mean \pm S.D.	294.89 403.38	138.56 41.10	4.9222 4.7040	0.3540 0.0420	0.2579 0.1316	1.9870 0.2433	2.6456 3.6213	1.7574 0.6917	0.8732 0.5675	434.48 95.99	10.3075 2.1208
CVA (0.1g)	A	15.99	5.34	5.0486	0.3245	0.1373	2.1362	2.7789	1.5076	1.0866	19.64	15.6937
	B	8.13	4.57	2.6684	0.3717	0.2598	1.8648	1.0143	1.1976	0.8282	15.33	17.5453
	C	7.38	3.93	3.1447	0.2919	0.2204	2.3747	1.4382	1.2828	0.7155	15.79	21.6905
	D	3.89	3.25	2.2304	0.4234	0.3108	1.6371	0.6498	1.2462	0.7578	9.43	25.0563
	Mean \pm S.D.	8.84 4.42	4.27 0.77	3.2730 1.0749	0.3529 0.0496	0.2321 0.0634	2.0032 0.2779	1.4703 0.8054	1.3086 0.1188	0.8470 0.1441	15.05 3.65	19.9965 3.6398

Fig. 2 Serum levels of TIPC and CVA following 1.6g IV bolus administration of BRL 28500 in aged patients (n=4)

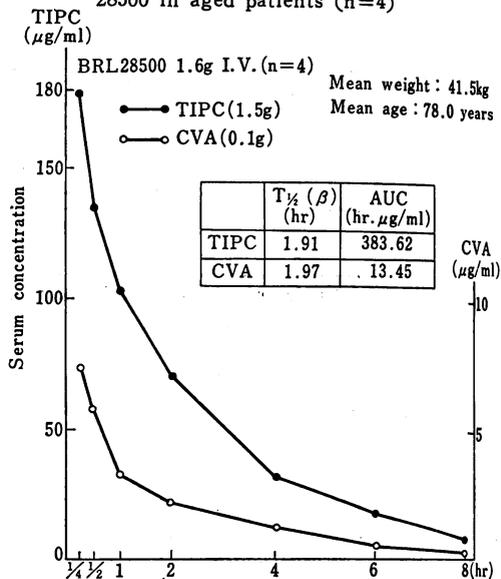
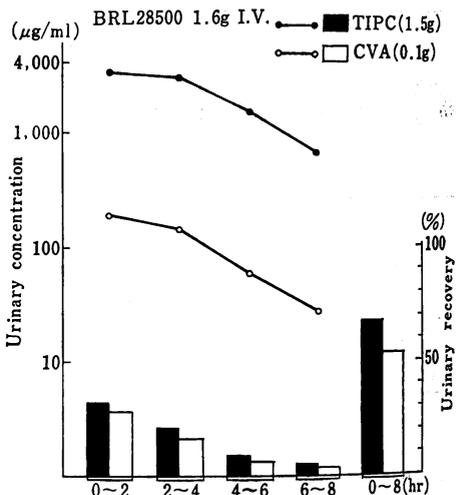


Fig. 3 Urinary excretion of TIPC and CVA following 1.6g IV bolus administration of BRL 28500 in aged patients (n=4)



濃度測定は円筒平板法による微生物学的定量法によった。血清中濃度測定時の希釈液にはヒト血清を用い、尿中濃度測定時には 0.1 M citrate buffer (pH 6.5) を用いた。TIPC 濃度測定時の試験菌株には *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10701 を使用し、培地には Antibiotic medium No. 2 (Difco) を用いた。CVA 濃度測定時の試験菌株には *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 を使用し、培地には Nutrient agar (Oxoid) を用いた。

薬動学的検討は two compartment model を適用して行った。

2) 成績

TIPC, CVA の血清中濃度を Table 3 に、尿中濃度を Table 4 に示した。それぞれの平均値を Fig. 2, 3 に図示した。薬動学的パラメーターは、Table 5 に示した。

III. 臨床成績

1) 対象・方法

66~92 歳の高齢者にみられた気道感染症 7 例、複雑性尿路感染症 4 例を対象に BRL 28500 による治療を試みた。BRL 28500 は 0.8~3.2 g を 1 日 2 回、4~18 日間、筋注、静注または点滴静注により投与した。従来からの我々の基準に従って⁵⁾、臨床効果、副作用の有無を検討した。

2) 成績

各々の症例の概略を Table 6 に示した。気道感染症 7 例中 6 例は肺炎であり、臨床効果は著効 1 例、有効 5 例であった。1 例は本剤投与後 4 日目に粟粒結核であることが判明し、効果判定から除外した。尿路感染症の 4 例はいずれも腎癌、神経因性膀胱、前立腺肥大などの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症例であり、3 例は腎盂腎炎、1 例は膀胱炎であるが、臨床効果は著効 1 例、有効 3 例であった。

本剤投与に起因すると思われる自覚的副作用は 1 例もみられなかった。本剤投与前後の臨床検査値を Table 7 に示したが、1 例(症例 5)において本剤投与後好酸球増多(6%, 実数 540/cmm)がみられた。しかし、本剤中止後も好酸球増多は遷延しており、本剤投与との因果関係は不明である。症例 11 において本剤投与後アルカリフォスファターゼの上昇がみられたが、粟粒結核の症例であり、本剤中止後も更に検査値は上昇しており、原疾患にともなう検査値の変動と判定した。

肺炎 1 例、尿路感染症 4 例において細菌学的な効果判定を行い得た。症例 2 の肺炎において、*Haemophilus influenzae* および *Streptococcus pneumoniae* が除菌できたが、本菌はいずれも TIPC 感受性株であった。尿路感染症の本剤投与前の検出菌は 4 例中 2 例は複数菌であり、菌種としては *Escherichia coli* 3 株、*Enterococcus faecalis* 2 株、*Serratia marcescens* 1 株、*Enterobacter aerogenes* 1 株、酵母様真菌 (*Y. L. O.*) 1 株であった。このうち *E. faecalis* 1 株、酵母様真菌 1 株のみが除菌できず、他は消失しており、新たな交代菌の出現もみられなかった。

これら菌株のディスク感受性を Table 8 に示した。BRL 28500 投与後消失した菌株のうち、*E. coli* 2 株、*S. marcescens*、*E. aerogenes* 各 1 株は ABPC 耐性であり、

S. marcescens と *E. aerogenes* は PIPC にも耐性であった。

IV. 考察

BRL 28500 は β -lactamase 阻害剤である CVA と TIPC の合剤であり、TIPC の弱点である penicillinase による水解を阻害することを企図した薬剤である。血液由来の *S. aureus* に対する MIC を測定したところ、PIPC、CBPC に比較して 1~2 管良好な MIC が得られ、CVA による penicillinase 阻害の効果が反映されたものと思われる。しかし、1980 年以降に血液から分離された菌株についてみると、過半数は BRL 28500 に対して 12.5 μ g/ml 以上の MIC を示している。この時期に分離された *S. aureus* の 62% は既報のごとく³⁾、DMPPC、cephems 剤を含む多剤に耐性の菌株であり、これら耐性菌が BRL 28500 に対しても耐性であったためである。横田らによれば⁶⁾、methicillin-cephems 耐性黄色ブドウ球菌の耐性機構として約 2 割の株ではプラスミド伝達性の penicillinase によるものであるという。また、他の大部分は遺伝的耐性で、 β -lactam 剤に結合親和性の低いペニシリン結合蛋白 PBP 2' の新生によることを示唆している。すなわち、PBP 2' 新生による耐性菌に対しては CVA は作用し得ないわけである。これらの菌株に対する BRL 28500 の感受性分布は既報³⁾の DMPPC の場合と殆んど重なりあい、*in vitro* の成績のみからみれば methicillin-cephems 耐性黄色ブドウ球菌対策上、BRL 28500 は DMPPC にまさる点はない。しかし、BRL 28500 は各種のグラム陰性桿菌に感受性を有しており¹⁾、臨床成績で示したように PIPC 耐性菌の除菌にも成功している。 β -lactamase 産生による各種耐性菌感染症に有用といえよう。

高齢者において、加齢に伴う腎機能低下のため、腎排泄型抗生剤の排泄が遅延し、血中半減期が遷延することについては従来報告してきた^{7,8)}。今回、BRL 28500 についても、血清クレアチニン値の正常な高齢者を対象に体内動態を検討した。前述の高齢者における成績を、既に報告されている健常成人の第 1 相試験における 12 名(平均年齢 34.6 歳、平均体重 63.4 kg)の成績⁹⁾と比較してみた。TIPC の β 相血清中半減期は高齢者群で 1.91 時間、健常成人群で 1.00 時間であり、高齢者群で 1.91 倍長い半減期を示した。同様に CVA についてみると、 β 相血清中半減期は高齢者群で 1.97 時間、健常成人群で 0.90 時間と、高齢者群で 2.19 倍長い半減期を示した。このような高齢者群における血清中半減期の延長は主として加齢に伴う腎機能低下によるものと思われる。

健常成人群における TIPC と CVA の投与後 8 時間までの尿中回収率はそれぞれ 78.16%、48.16% と報告

Table 6 Clinical summary of cases treated with BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms	Treatment			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect	Preceding antibiotics and its effect
				Daily dose (g×times)	Days	Total (g)				
1 S.H.	85 F	Bronchopneumonia	Normal flora	1.6×2	9	25.6 I.M.	Excellent	Unknown	-	
2 Y.N.	86 F	Bronchopneumonia	<i>S. pneumoniae</i> → (-) <i>H. influenzae</i>	0.8×2	13	20.0 I.M.	Good	Eradicated	-	
3 Y.U.	71 M	Pneumonia (Cerebral infarction)	Normal flora	3.2×2	18	108.8 I.V.	Good	Unknown	-	CEZ (Poor)
4 M.K.	92 F	Pneumonia (Post ope. fract. of femur neck)	<i>E. coli</i> Unknown → <i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i>	0.8×2	15	22.4 I.M.	Good	Unknown	-	CEX (Poor)
5 K.Y.	66 M	Pneumonia (Lung cancer)	Normal flora	1.6×2	15	46.4 D.I.	Good	Unknown	Eosinophilia (0→4→6→5%)	CCL (Poor)
6 K.N.	76 M	Pneumonia (Pulmonary tuberculosis, Cerebral infarction)	Unknown → <i>P. aeruginosa</i>	1.6×2	15	44.8 D.I.	Good	Unknown	-	
7 I.S.	84 F	Complicated pyelonephritis (Neurogenic bladder)	<i>E. coli</i> <i>S. marcescens</i> → (-) <i>E. faecalis</i>	1.6×2	7	19.2 I.M.	Excellent	Eradicated	-	
8 S.S.	81 F	Complicated pyelonephritis (Renal cancer)	<i>E. coli</i> → (-)	0.8×2	7	11.2 I.M.	Good	Eradicated	-	ABPC (Poor)
9 G.S.	86 M	Complicated pyelonephritis (B.P.H.)	<i>E. aerogenes</i> → (-)	0.8×2	10	15.2 I.M.	Good	Eradicated	-	
10 J.K.	85 F	Complicated cystitis (Neurogenic bladder, Dementia)	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> → <i>E. faecalis</i> Y.L.O. Y.L.O.	1.6×2	8	24.0 I.M.	Good	Decreased	-	HAPA-B (Poor)
11 K.K.	77 M	Miliary tuberculosis		1.6×2	4	9.6 I.V.	Unknown	Unknown	-	

B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy

Table 7 Laboratory finding of BRL 28500

Case No. Name	Hemanalysis										Liver function							K (mEq/L)	Cl (mEq/L)						
	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Stab. (%)	Seg. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Plate. ($\times 10^4$)	Prot.T. (Sec.)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	AI-P (IU/L)	T-Bil. (mg/dl)			BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP	ESR (1h)	Na (mEq/L)	
1 B S.H. A	451	12.9	39.7	16,300	0	0	83	3	80	10	7	21.8	12.8	15	8	42	0.3			6+	112	142	3.6	101	
	440	12.9	38.2	8,500	1	0	63	0	63	31	5	34.4		14	7	37	0.4	17	0.8	2+	75	146	4.4	109	
2 B Y.N. A	358	11.4	34.3	5,900	1	0	81	47	34	13	4	20.4	12.7	22	8	37	0.7	16	0.9	6+	136	134	3.7	100	
	340	10.9	32.5	3,600	0	1	58	1	57	38	3	36.2		22	16	35	0.3	19	0.8	+	70	146		109	
3 B Y.U. A	376	11.1	33.6	5,900	1	2	70	3	67	17	10	18.0		15	6	40	0.7	19	1.3	6+	112	144	4.1	111	
	383	11.4	34.1	7,300	1	2	82	4	78	11	4	19.1		18	18	44	0.4	18	1.1	2+	74	(141)	(4.1)	(106)	
4 B M.K. A	340	11.2	33.9	12,400	(0)	(0)	(79)	(2)	(77)	(14)	(7)	(21.8)		18	14	(23)	0.8	19	0.4			134	3.1	99	
	322	10.4	31.8	5,600	1	0	64	2	62	25	1	35.6		16	9	23	0.4	16	0.5	2+		136	4.0	101	
5 B K.Y. A	459	13.9	42.0	21,100	0	0	91	1	90	4	5		13.4	23	32	101	1.0	15	0.9	6+	125	137	4.4	99	
	393	11.5	35.6	9,000	1	6	63	2	61	16	14		12.5	10	10	48		13	0.9	3+	87	140	3.9	102	
6 B K.N. A	392	10.5	33.7	12,200	1	3	74	2	72	19	3	32.8	14.5	183	87	(25)	1.0	33	2.6	5+	91	138	2.3	80	
	393	10.8	33.5	9,900	0	0	68	6	62	25	7	28.7	13.0	12	7	36	0.6	17	0.9	4+	73	132	4.5	97	
7 B I.S. A	311	8.2	25.4	5,900	0	0	89	29	60	5	6	18.9		9	3	36	0.4	38	1.2			134	4.2	104	
	337	9.1	27.4	4,800	1	0	79	5	74	17	3	30.6		3	13	37	0.3	27	1.0			142	3.9	103	
8 B S.S. A	391	11.8	35.6	6,000								19.8									5+		144	4.1	106
	319	9.8	29.2	4,300	0	2	65	1	64	19	14	26.3		7	3	53	0.6	13	0.6	3+					
9 B G.S. A	413	12.4	37.8	9,300	0	0	79	6	73	11	10	26.2		14	13	39	1.7	20	1.0	4+	62	143	3.9	103	
	316	9.8	28.9	6,900	0	0	80	4	76	16	4	16.5	14.2	4	1	32	(0.6)	21	1.0	2+	(24)	143	3.6	109	
10 B I.K. A	359	11.4	34.0	10,100	0	2	80	0	80	14	4	29.0	10.7	14	7	38	0.4	30	0.5	4+		143		98	
	316	10.0	30.2	10,600	0	2	69	1	68	23	6	31.9	11.3	12	4	34	0.4	11	0.2	2+		134	3.5	94	
11 B K.K. A	371	11.5	35.0	7,700								39.4		58	39	27		19	1.0			144		2.9	106
	391	11.6	34.9	6,600	0	0	94	5	89	5	1	21.5		28	13	52									

B: Before, A: After () : During therapy

Table 8 Sensitivity of isolates to various antibiotics determined by disk method

Case No.	Organisms	ABPC	PIPC	CEZ	CMZ	LMOX	MINO	PPA	GM	Outcome	Clinical effect
2	<i>S. pneumoniae</i>	⊕	⊕	⊕	⊕		⊕		+	Eradicated	Good
	<i>H. influenzae</i>	⊕			⊕				⊕	Eradicated	
7	<i>E. coli</i>	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	Eradicated	Excellent
	<i>S. marcescens</i>	—	—	—	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	Eradicated	
	<i>E. faecalis</i>	⊕	⊕	⊕	—		+		⊕	Eradicated	
8	<i>E. coli</i>	—	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	Eradicated	Good
9	<i>E. aerogenes</i>	—	—	—	—	⊕	⊕	⊕	—	Eradicated	Good
10	<i>E. coli</i>	—	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕	⊕	Eradicated	Good
	<i>E. faecalis</i>	⊕	⊕	+	—		+		—	Eradicated	

されており、投与された CVA の約半量は腎以外での代謝または排泄を受けているものと思われる。高齢者群で腎以外の排泄経路が障害されていないとすれば、高齢者群における CVA の半減期の延長の程度は TIPC よりも軽度となる筈である。しかるに、健常成人群に比して高齢者群の血清中半減期は TIPC で 2.2 倍、CVA で 2.6 倍と、CVA の方がより半減期が延長するという成績であった。すなわち、高齢者群において、腎排泄と同様に腎外排泄も遷延していると考えられる。

臨床成績についてみると BRL 28500 の治療効果判定可能であった 10 症例全例において、著効または有効の成績が得られた。しかも、起炎菌の消長を検討し得た症例の中には、ABPC と PIPC に耐性であった *S. marcescens*, *E. aerogenes* を除菌できた症例が含まれており、TIPC と CVA を合剤とした効果がここにも現れていると思われる。副作用としては、因果関係は不明であるが 1 例に好酸球増多を認めたのみであり、高齢者における本剤の忍容性が示唆された。

文 献

- 1) 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)。1985
- 2) 島田 馨，安達桂子，田中喜久子，上条仁子，佐々木宗雄，畠山 勤，稲松孝思，浦山京子：セフ

テムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と 41 抗菌剤に対する感受性。Chemotherapy 31: 834~841, 1983

- 3) 島田 馨，岡 慎一，鈴木宏男，稲松孝思，浦山京子：黄色ブドウ球菌敗血症の研究，第 1 報，メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌敗血症について。感染症学雑誌 59: 459~463, 1985
- 4) 安田兵衛：腎機能の年齢的变化に対する研究，糸球体濾過値を求める式およびノモグラムの人種差。医学と生物学 101: 83~86, 1980
- 5) 島田 馨，稲松孝思，浦山京子，安達桂子：Cefotetan (YMo 9330) の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 30 (S-1): 442~446, 1982
- 6) 横田 健：メチシリン-セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)。医学のあゆみ 131: 951, 1984
- 7) 島田 馨，稲松孝思，浦山京子：老年者における Cephalothin, Cefamandole, 6059-S, Tobramycin の薬動学的検討。最新医学 136: 1006~1012, 1981
- 8) 稲松孝思，浦山京子，岡 慎一，島田 馨：高齢者における抗生物質，化学療法剤の Pharmacokinetics。抗生物質から化学療法の領域 1: 389~393, 1985
- 9) 渡辺健太郎，小山 優，飯島福生，中沢 久，中平和男：BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin)，臨床第一相試験—(1) 単回筋肉内および静脈内投与の検討—。Chemotherapy 34(S-4): 210~247, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON BRL 28500
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)

TAKASHI INAMATSU, KYOKO URAYAMA SHINICHI OKA,
SHINSUKE ISOZAKI and KEIKO ADACHI

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

KAORU SHIMADA

Institute of Medical Science, University of Tokyo

The antibacterial activity of BRL 28500 (clavulanic acid-ticarcillin) against 87 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from blood has been studied. In addition, pharmacokinetics in aged patients and clinical results in the treatment of infections in aged patients were investigated.

The MICs of BRL 28500 against *S. aureus* isolated from blood up to 1977 were $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$ and were 2- to 4-fold higher than either carbenicillin (CBPC) and piperacillin (PIPC), however MICs against more than half of strains isolated after 1977 were $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$. Septicemia due to methicillin and cephem resistant *S. aureus* has also been reported after 1977. These organisms were also resistant to BRL 28500.

In pharmacokinetic studies, BRL 28500 1.6 g was administered to 4 patients (mean age=78) whose serum creatinin values were normal. The serum elimination half lives of the TIPC and CVA were 1.91 and 1.97 hours respectively. These values were 1.9- to 2.2-fold longer than in the cases of healthy adults. Recoveries of TIPC and CVA in urine over 8 hours were respectively 67.8 and 53.7% of the dose.

In clinical studies, aged patients (66-92 years old) with pneumonia (6 cases) or urinary tract infection (4 cases) were treated with BRL 28500. The clinical response was excellent or good in all cases. PIPC resistant *Serratia marcescens* and *Enterobacter aerogenes* were eradicated. In one patient, slight transient eosinophilia was observed.