

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) に関する基礎的・臨床的研究

岡本 緩子・前原 敬悟・飯田 夕・間瀬 勘史・米津 精文
 榑原 嘉彦・山本 真理子・北島 弘之・岸本 裕司・安永 幸二郎
 関西医科大学第1内科学教室

上田 良弘・大久保 滉
 関西医科大学附属洛西ニュータウン病院

坂倉 宗樹
 済生会泉尾病院

Ticarcillin (TIPC)・Clavulanic acid (CVA) 合剤である BRL 28500 (BRL) の抗菌力・体内動態・臨床的有用性を検討した。

1) 臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *P. mirabilis* の β -lactamase 産生株に BRL または CVA (2~10 $\mu\text{g/ml}$) 添加 TIPC は, TIPC 単独よりも強い試験管内抗菌力を示し, *S. marcescens* の TIPC 耐性株でも CVA による MIC の低下がみられたが, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* には CVA 添加の効果はみられなかった。

2) 健常成人5名に BRL 1.6 g, 3.2 g を cross over 法で点滴静注 (1時間) した直後の平均血中濃度は, TIPC 103.2 $\mu\text{g/ml}$ (3.2 g), 45.1 $\mu\text{g/ml}$ (1.6 g); CVA 9.8 $\mu\text{g/ml}$ (3.2 g), 3.0 $\mu\text{g/ml}$ (1.6 g) で, TIPC:CVA の比はそれぞれ 10:1, 15:1 となり, BRL 中の配合比に近かったが, 以後, 血中濃度の低下に伴ってこの比は上昇した。尿中回収率 (6時間以内) は TIPC の約 50%, CVA の 30~40% であった。

3) 14 症例に BRL 点滴静注 (1回 1.6~3.2 g 1日2~4回; 2.5~15.0 日間) を試み, 効果判定可能 12 例中 9 例 (肺炎 5 例中 3 例, 肺化膿症 1 例, 急性気管支炎 2 例, 腎盂腎炎 3 例の全例) に有効で, 細菌学的にもさきの試験管内抗菌力の成績と符合する点が見られた。副作用として発疹 2 例 (1例は嘔気を伴う), GOT, GPT 上昇 2 例, 好酸球軽度増加 1 例が見られた。基礎疾患を持つ例が多かったことを考えれば, 本剤の有用性を示す成績といえよう。

Ticarcillin (TIPC) は, グラム陽性・陰性菌, 嫌気性菌の産生する β -lactamase のうち, Richmond 分類の Ia, Ib, Id に安定であり, 広範囲・強力な抗菌作用を有する抗生剤としてその有効性・安全性が確立され, すでに市販されている。

Clavulanic acid (CVA) は, TIPC が不安定な β -lactamase, すなわちブドウ球菌属の生産する penicillinase および Richmond 分類の II, III, IV 型の β -lactamase を阻害し, TIPC を保護する³⁻⁵⁾。

この両者を配合 (15:1) して β -lactamase 産生菌への抗菌力を増強しようとして作られたのが BRL 28500 (BRL) で²⁾, これにつき基礎的・臨床的検討を行った。

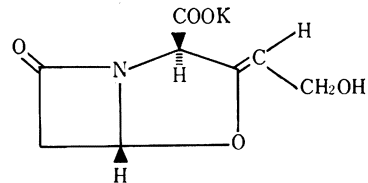
Fig. 1 に TIPC および CVA の構造式を示す。

I. 抗菌力

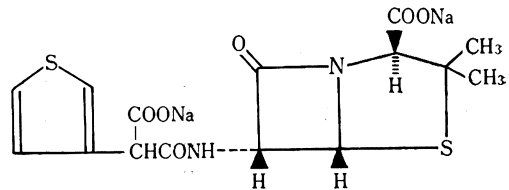
1. 研究対象ならびに研究方法

諸種の臨床材料より分離した *S. aureus* 53 株, *E. faecalis* 51 株, *E. coli* 47 株, *K. pneumoniae* 31 株, *P.*

Fig. 1 Chemical Structure of Clavulanate and Ticarcillin



Potassium clavulanate



Sodium ticarcillin

mirabilis 53 株, *S. marcescens* 27 株および *P. aeruginosa* 52 株の BRL, TIPC, Piperacillin (PIPC), Cefoperazone (CPZ) ならびに CVA 単独に対する感受性を測定し, さらに TIPC の各濃度に CVA 2, 5, 10 $\mu\text{g/ml}$ を培地に添加した場合の TIPC の MIC の変動をも検討した。感受性測定は日本化学療法学会標準法⁹⁾に従い, 寒天平板希釈法により行い, 接種菌量は broth に一夜培養したものを 100 倍希釈したもの (10^8 cfu/ml) を用いた。

なお前記の臨床分離菌株以外に教室保存の標準菌株に対する MIC を各薬剤で測定した。

この場合 *S. aureus* のみ 10^8 cfu/ml の菌液を用いた。

一方, 試験菌の β -lactamase 産生の有無を Nitrocefin 500 $\mu\text{g/ml}$ 液 (Nitrocefin 5mg を phosphate buffer + DMSO 10 ml に溶解) を用いて broth method でしらべた。

2. 成績

1) 標準菌株の MIC

TIPC に CVA を添加した場合, *S. aureus*, *Proteus* 属, *Enterobacter* 属ならびに *B. subtilis* で, その MIC

が低くなることを認めた (Table 1)。

2) 臨床分離菌株の MIC

S. aureus 53 株に対する BRL の MIC は 0.4~25 $\mu\text{g/ml}$ にあり, CVA のそれは 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ にあった。TIPC に添加する CVA の量が増すに従って, MIC は低くなった (Fig. 2)。Fig. 3 の相関図で見ると BRL と TIPC の MIC はほぼ同様な分布であるが, β -lactamase 産生菌ではやや BRL が優れていた。なお BRL は PIPC より 優れ CPZ より劣っている。

E. faecalis 51 株に対する BRL の MIC はすべてが 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上にあり, TIPC に CVA を添加しても, その効果はほとんど認められていない (Fig. 4)。Fig. 5 の相関図でも TIPC と BRL の MIC はほぼ一致し, PIPC が最も優れているが, 一部 BRL, PIPC の両者に耐性の株もみられる。

E. coli 47 株に対する BRL の MIC は 0.4~6.2 $\mu\text{g/ml}$ と 25~100 $\mu\text{g/ml}$ の 2 相性をなし, 後者は TIPC に 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示している。また CVA 添加の場合, 添加量が 2, 5, 10 $\mu\text{g/ml}$ と増加するにつれて MIC が低くなる (Fig. 6)。Fig. 7 の相関図で見ると,

Table 1 MIC of against standard strains

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$) β - lactamase	BRL 28500	TIPC				CVA	PIPC	CPZ
			+CVA(0)	+CVA(2)	+CVA(5)	+CVA(10)			
			Inoculum size $10^{6\text{cfu/ml}}$						
* <i>S. aureus</i> 209P JC-1	-	0.4	0.4	0.2	0.05	0.05	12.5	0.2	0.4
* <i>S. aureus</i> Terajima	-	0.4	0.4	0.4	0.1	0.1	25	0.2	1.6
* <i>S. aureus</i> MS 353	-	0.8	1.6	0.4	0.1	0.05	12.5	0.2	0.8
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	+	0.4	0.4	0.4	0.2	0.2	25	0.1	0.2
<i>E. coli</i> K-12 C-600	-	0.8	0.8	0.8	0.8	0.4	25	100	0.8
<i>E. coli</i> 603	+	50	>100	100	100	12.5	25	>100	3.1
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	-	>100	100	>100	>100	100	>100	1.6	0.05
<i>K. pneumoniae</i> 6425	+	>100	100	50	>100	100	>100	12.5	0.8
<i>S. marcescens</i> IAM1184	+	0.4	0.4	0.8	0.4	0.4	50	0.8	0.2
<i>P. aeruginosa</i> IFO-3445	+	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	100	3.1	1.6
<i>P. aeruginosa</i> NCTC10490	+	0.4	1.6	0.8	0.4	0.4	100	0.4	0.4
<i>P. aeruginosa</i> PAO 1	-	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	100	3.1	1.6
<i>P. morganii</i> IFO-3848	-	0.4	0.4	0.4	0.4	0.2	50	0.4	0.4
<i>P. mirabilis</i> IFO-3849	-	0.8	0.8	0.4	0.4	0.2	50	0.2	0.4
<i>P. vulgaris</i> OX-19	+	0.8	0.8	0.4	0.4	0.8	50	0.4	100
<i>P. vulgaris</i> HX-19	+	0.4	12.5	0.4	0.8	0.4	100	12.5	0.8
<i>P. rettgeri</i> IFO-3850	+	0.4	0.4	0.2	0.8	0.2	100	0.1	0.05
<i>E. aerogenes</i> ATCC13048	+	3.1	3.1	1.6	3.1	1.6	50	12.5	0.8
<i>E. cloacae</i> 963	+	1.6	>100	>100	>100	>100	50	1.6	0.4
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	+	0.8	1.6	0.2	0.2	0.1	25	12.5	0.2
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	-	0.4	0.4	0.2	0.4	0.4	25	0.2	0.1
<i>S. enteritidis</i> G14	-	1.6	3.1	1.6	1.6	1.6	50	0.8	0.2

* (*S. aureus* $10^{8\text{cfu/ml}}$)

Fig. 2 Sensitivity distribution *S. aureus* (53 strains, 10⁶ cfu/ml)

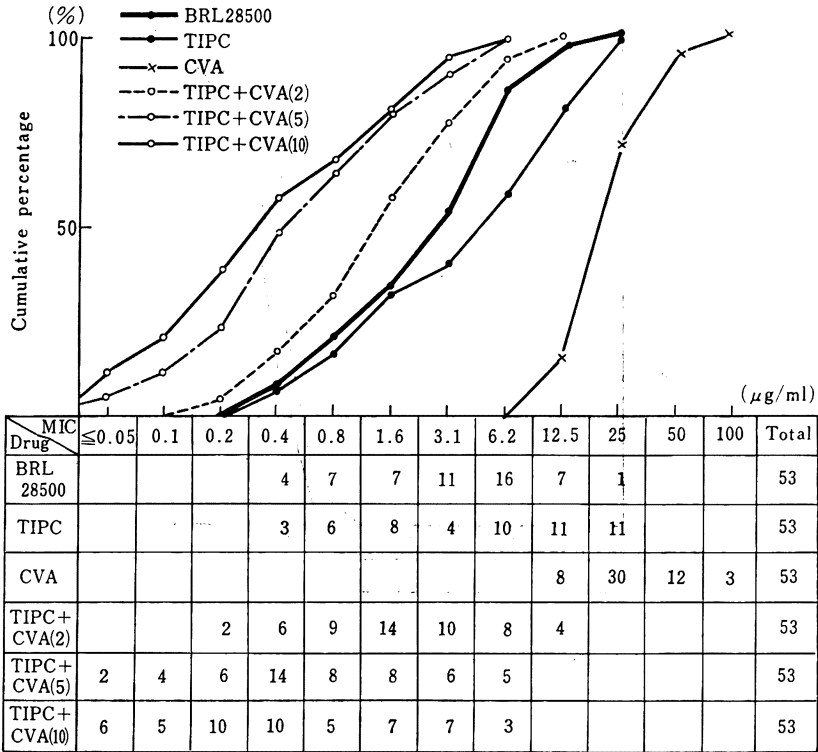
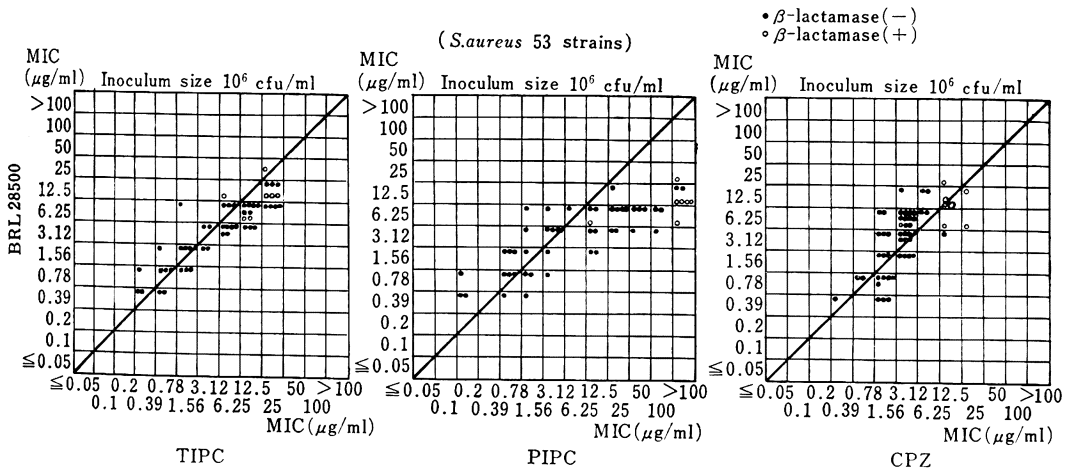


Fig. 3 Sensitivity correlogram



β-lactamase 産生株では BRL の方が TIPC 単独より 1~3 段階 MIC が低くなっているが、CPZ よりは劣る。

K. pneumoniae 31 株では、BRL の MIC は 3.1~100 μg/ml 以上と広く分布し、TIPC は 2 株が 3.1 μg/ml である以外はすべてが 50 μg/ml 以上である (Fig. 8)。CVA の添加効果は著明でないが僅かに認められる。

Fig. 9 の相関図で見ると、BRL は β-lactamase 産生株 10 株中、2 株に対し TIPC 単独より明らかに低い MIC を示したが、PIPC、CPZ より劣る成績であった。

P. aeruginosa 52 株では BRL の MIC は TIPC とほぼ同程度で (Fig. 10)、Fig. 11 で見ても β-lactamase 産生株にも本剤の利点が出ていないが、PIPC、CPZ との

Fig. 4 Sensitivity distribution *E. faecalis* (51 strains, 10⁶ cfu/ml)

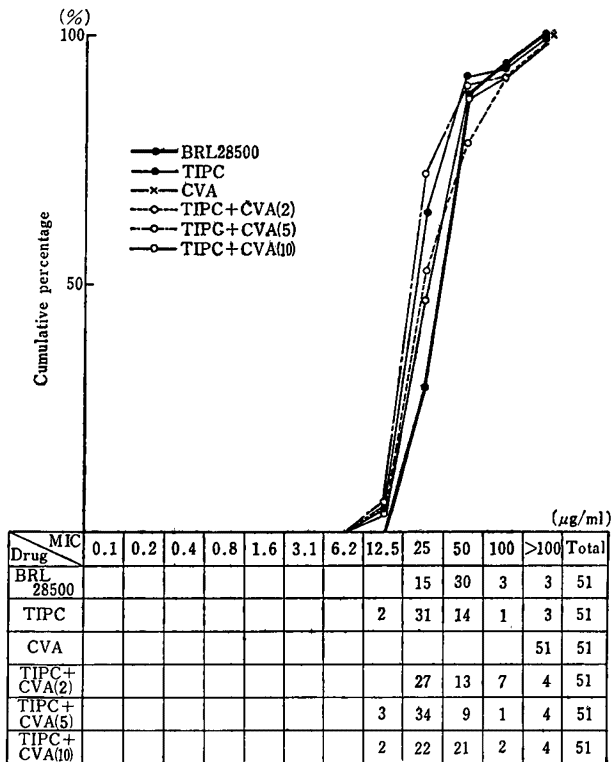
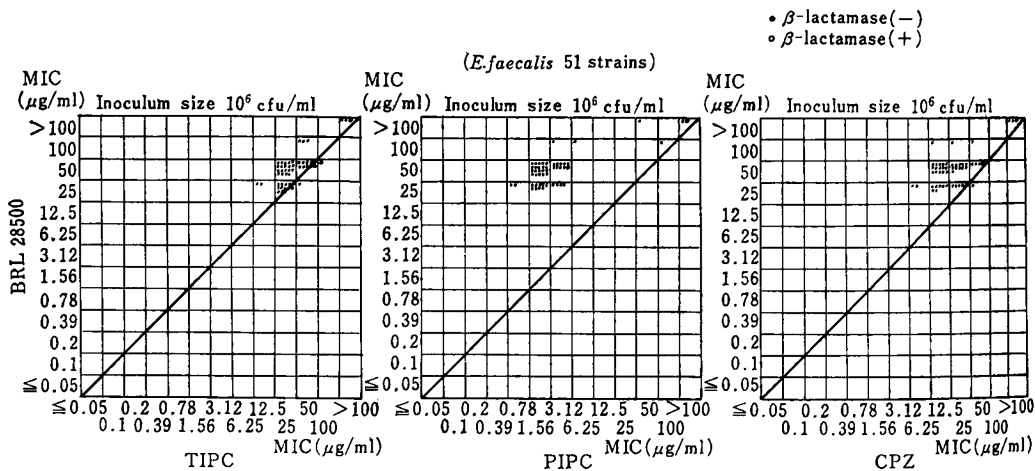


Fig. 5 Sensitivity correlogram



比較では β -lactamase 産生株の約半数で BRL の方が MIC が優っていた。

S. marcescens 27 株では、Fig. 13 で示すように 26 株が β -lactamase 産生株で、これらの株に対しては本剤は PIPC より 1~2 管すぐれる傾向にあり、また TIPC で 100 μ g/ml 以上の株に対し BRL では MIC の改善が認

められたが、CPZ よりは劣っていた。TIPC に CVA を添加した場合、その効果は著明でなかった (Fig. 12)。

P. mirabilis 53 株の BRL の MIC はすべて 12.5 μ g/ml 以下にあり、CVA 添加の効果もよく現われている (Fig. 14)。Fig. 15 の相関図で β -lactamase 産生株に対する BRL の利点がうかがえる。BRL は PIPC とほぼ

Fig. 6 Sensitivity distribution *E. coli* (47 strains 10⁶ cfu/ml)

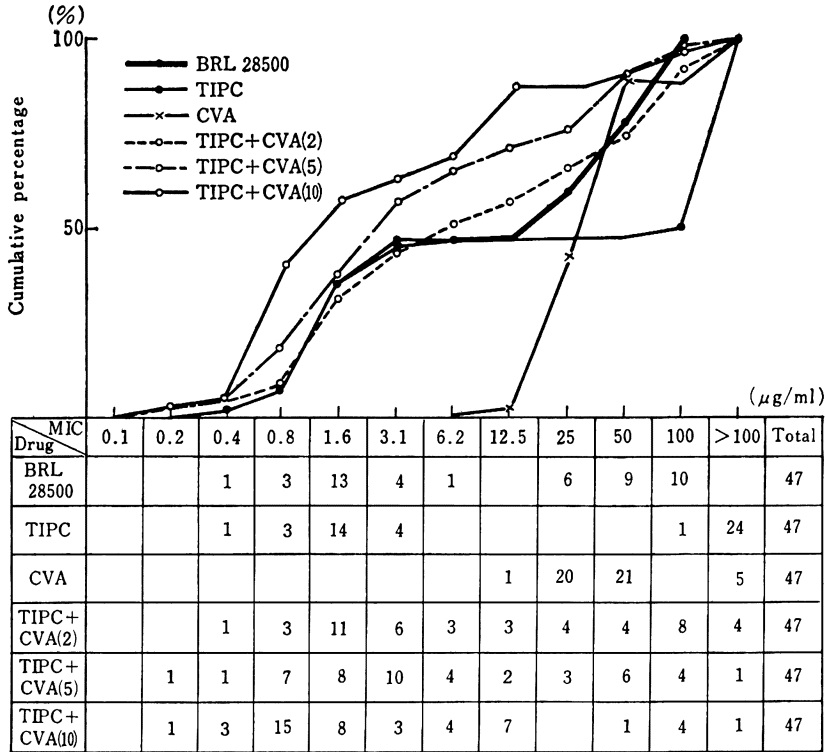
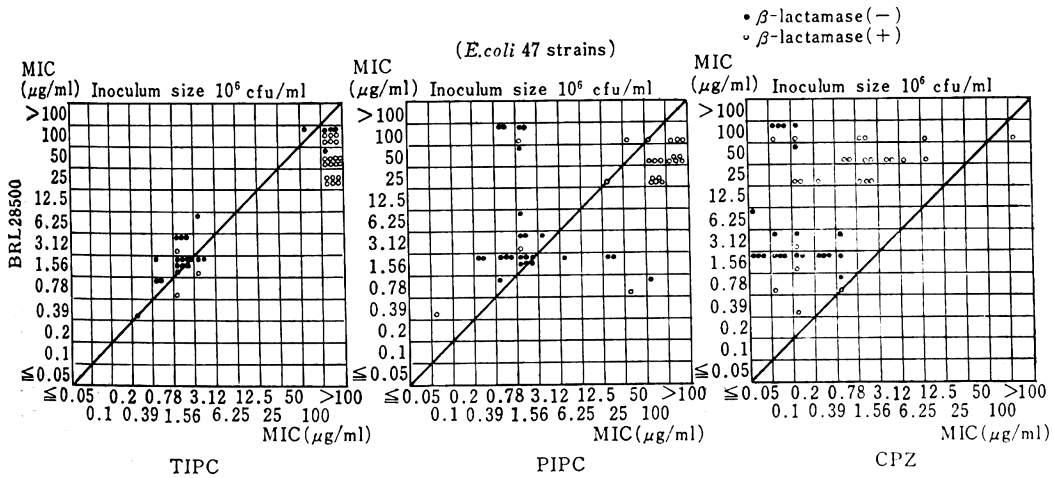


Fig. 7 Sensitivity correlogram



同等, CPZ にはやや劣る成績であった。

II. 吸収・排泄

1. 研究対象ならびに研究方法

20 歳台の健康成人男子 5 名に, BRL 3.2 g, 1.6 g をそれぞれ 60 分かけて点滴静注し, cross over 法で比較検討した。

検定菌は TIPC の場合は *P. aeruginosa* NCTC 10701 の Nutrient broth (Oxoid) 培養液を, CVA は *K. pneumoniae* ATCC 29665 の Tryptone soya broth (Oxoid) 培養液を用い, 大久保式培養法⁷⁾で測定した。なお血中濃度測定にはそれぞれのヒト血清希釈を, 尿中濃度測定には 0.1 M citrate buffer (pH 6.5) を用い, それぞ

Fig. 8 Sensitivity distribution *K. pneumoniae* (31 strains, 10⁶ cfu/ml)

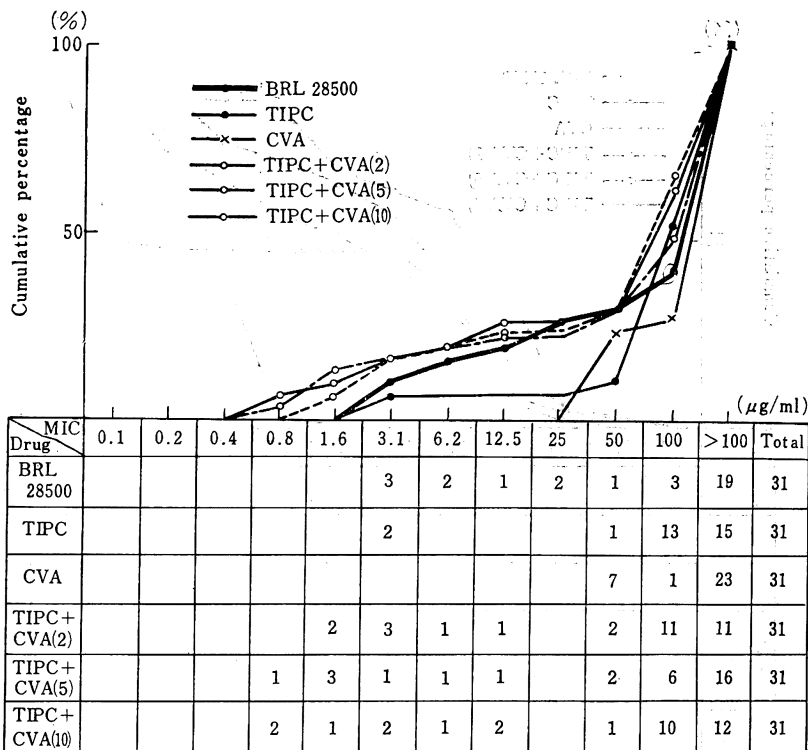
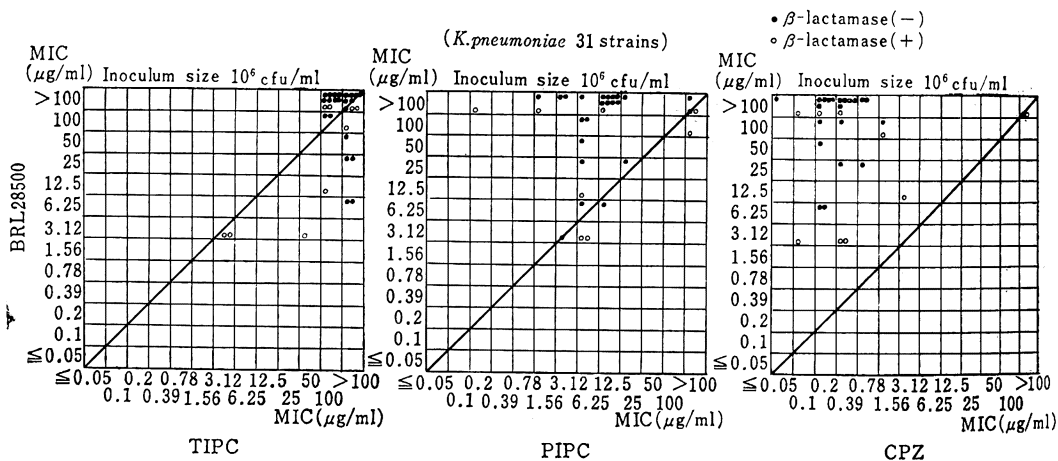


Fig. 9 Sensitivity correlogram



れの倍数希釈液で Standard curve を作成した。

2. 成績

1) 血中濃度 (Table 2)

BRL 点滴静注時の血中濃度 (Fig. 16) は、3.2 g 点滴終了時、TIPC の濃度は 71~150 $\mu\text{g/ml}$ と個体差は大きい、平均 103.2 $\mu\text{g/ml}$ で、CVA 濃度は平均 9.8 $\mu\text{g/ml}$

(6.4~12.5 $\mu\text{g/ml}$) となり、その比は 10:1 であり以後 TIPC は 1 時間弱、CVA は 30 分余りの half life で減少し、TIPC:CVA の比は 20:1, 30:1 と漸次増大した。

1.6 g 点滴静注の場合は、終了時 TIPC が平均 45.1 $\mu\text{g/ml}$ (38.0~55.0 $\mu\text{g/ml}$)、CVA が 3.0 $\mu\text{g/ml}$ (1.8~

Fig. 10 Sensitivity distribution *P. aeruginosa* (52 strains, 10⁶ cfu/ml)

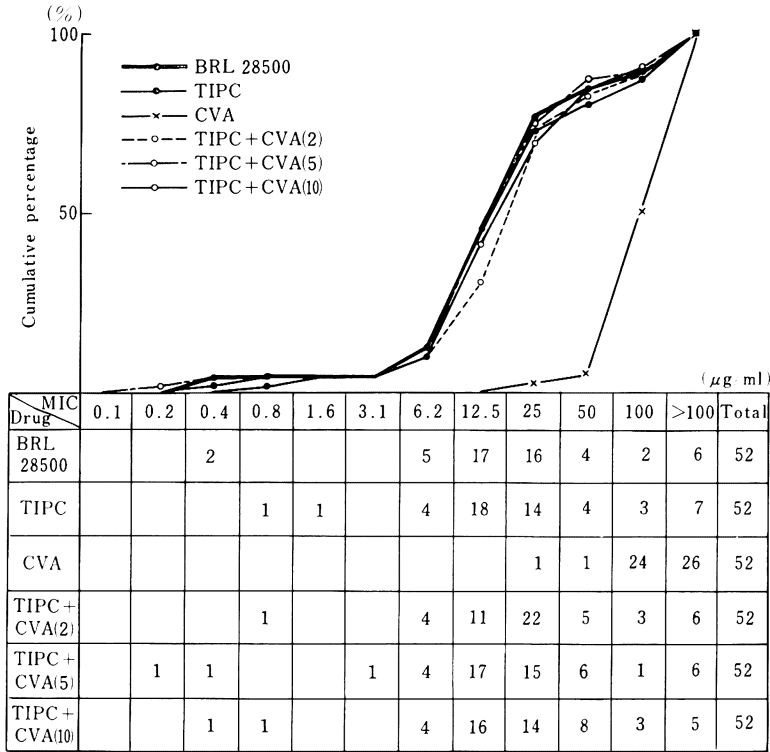
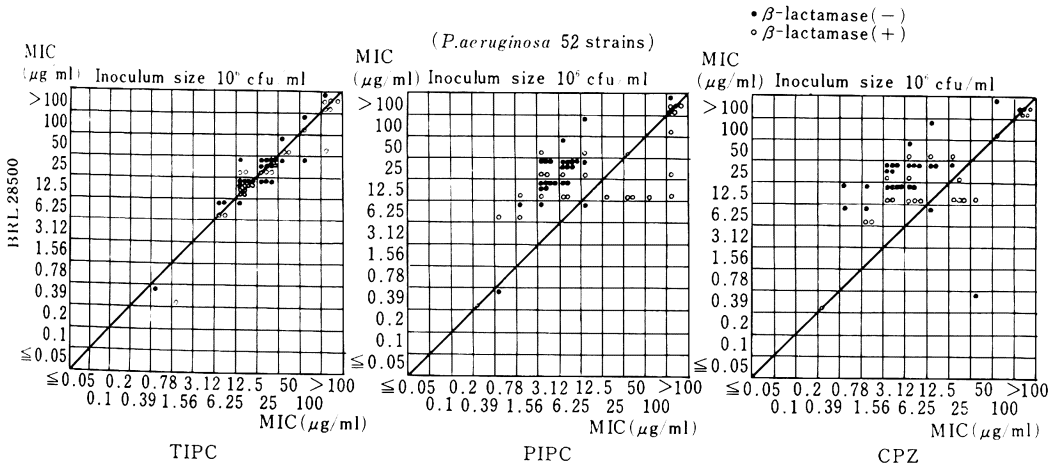


Fig. 11 Sensitivity correlogram



6.0 µg/ml) で、その時点での比は 15 : 1 で、以後、3.2 g 投与時と同様、漸次、その比が大きくなって行った。

以上のように BRL の 3.2 g と 1.6 g の 1 時間点滴における TIPC, CVA 血中濃度には dose response が認められた。

2) 尿中排泄 (Table 3)

TIPC 濃度 : 2 時間目までの尿中濃度の平均は 3.2 g 点滴静注時 8,760 µg/ml (3,900~16,500 µg/ml), 1.6 g 点滴時は 5,510 µg/ml (1,150~14,000 µg/ml) であった (Fig. 17)。

CVA 濃度 : 2 時間までの尿中濃度の平均は 3.2 g 点滴静注時 352 µg/ml (188~580 µg/ml), 1.6 g 点滴時は

Fig. 12 Sensitivity distribution *S. marcescens* (27 strains, 10⁸ cfu/ml)

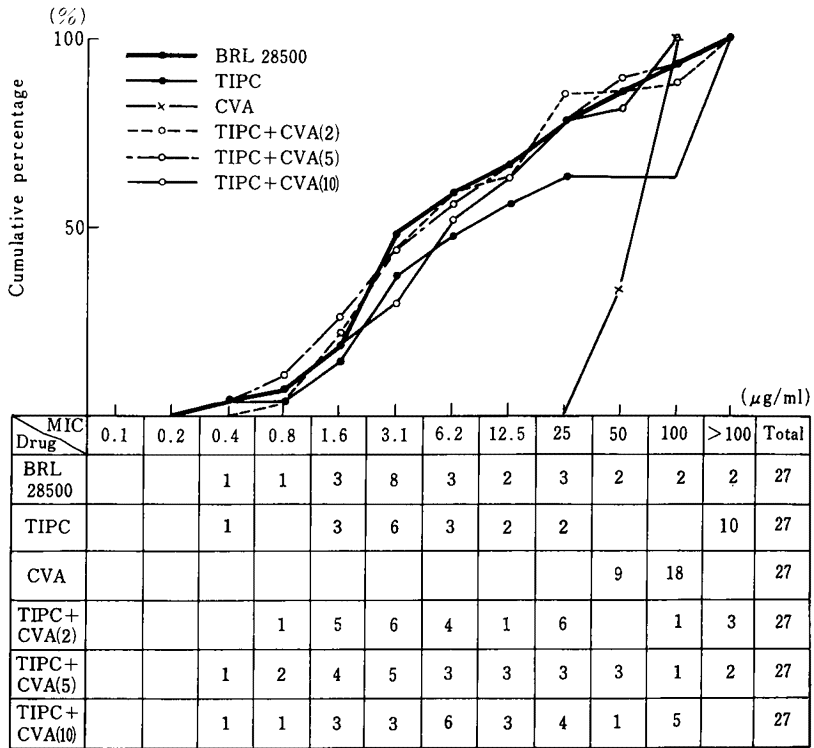
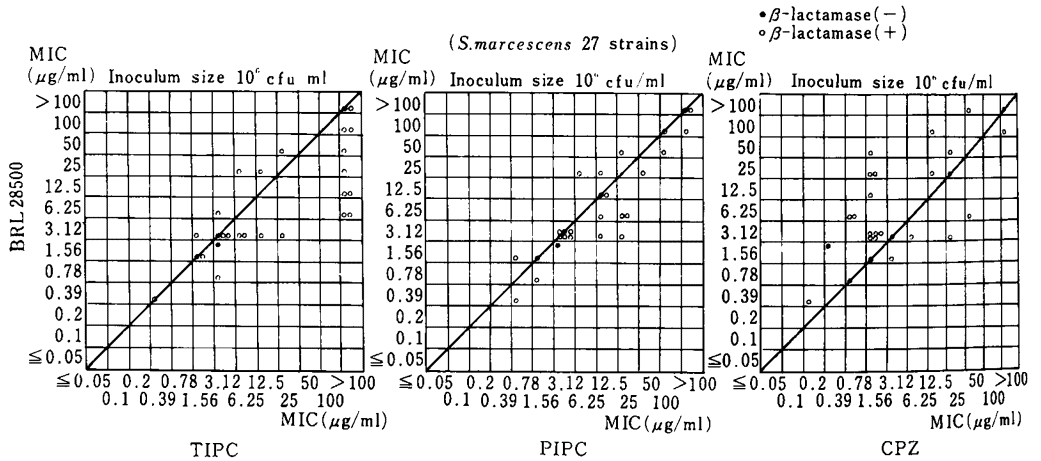


Fig. 13 Sensitivity correlogram



248 μg/ml (94~428 μg/ml) であった (Fig. 18)。

3) 尿中回収率 (Table 4)

6時間までの尿中回収率は、TIPC・3.2g 点滴時平均 50.6% (42.3~62.4%), 1.6g 点滴時平均 52.8% (36.6~73.3%) であった (Fig. 17)。

CVA : 3.2g 点滴時平均 30.0% (20.1~34.5%),

1.6g 点滴時平均 40.6% (33.9~60.4%) であった (Fig. 18)。

III. 臨床的研究

1. 研究対象

昭和 58 年 11 月より 昭和 59 年 12 月に当科および関連病院に入院した内科系一般感染症 14 例に対する

Fig. 14 Sensitivity distribution *P. mirabilis* (53 strains. 10^8 cfu/ml)

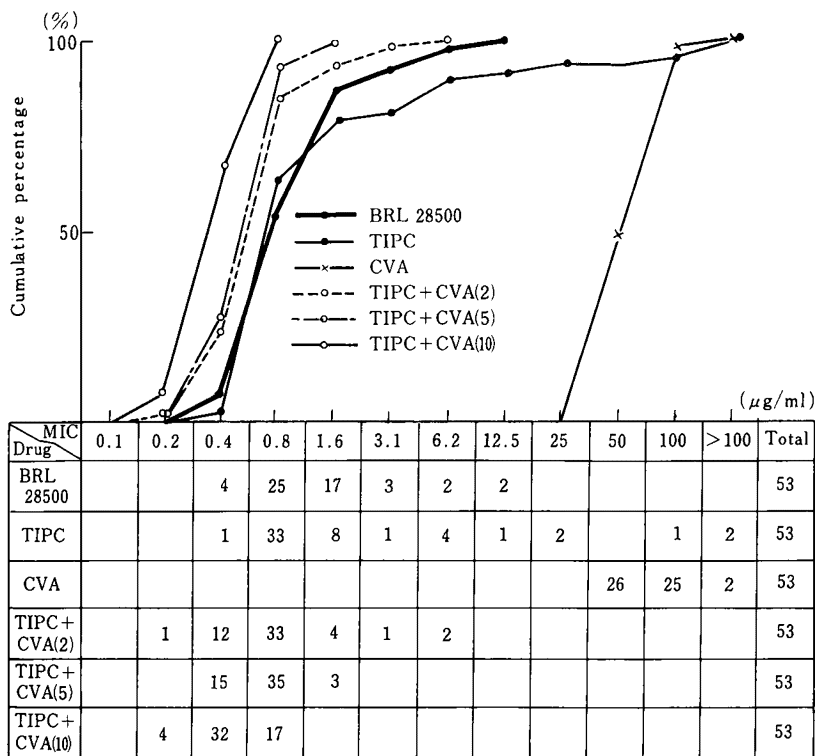
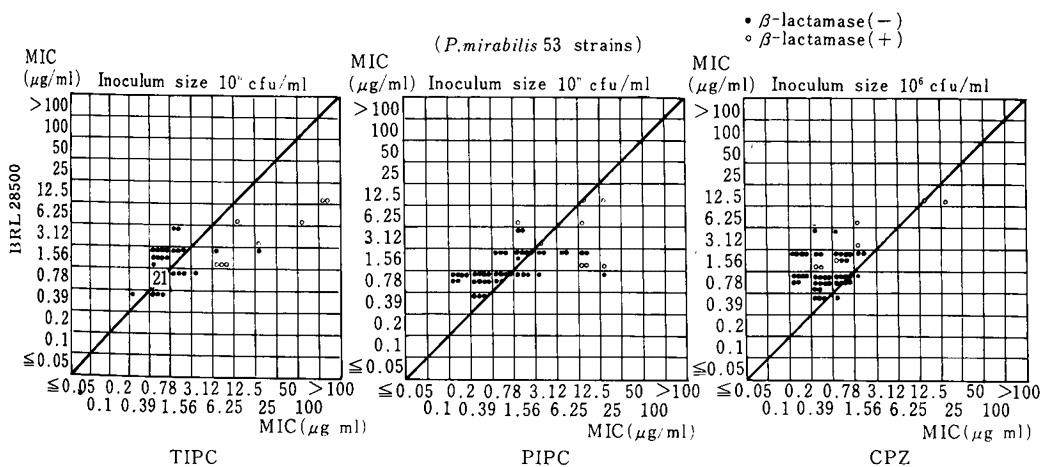


Fig. 15 Sensitivity correlogram



BRL の臨床効果ならびに副作用について検討した。
 そのうち効果判定の対象となったのは呼吸器感染症9例(急性気管支炎2例, 慢性気管支炎1例, 肺炎5例, および肺膿瘍1例)と尿路感染症3例の計12例である。

副作用検討は以上の12例以外に, 本剤投与中マイコ

プラズマ感染と判明して中止した1例と, やはり本剤投与中胃癌の転移による癌性リンパ管炎と判明した1例(計2例)を加え, 対象14例について行った。

性別は男性9例, 女性5例, 年齢は17歳より86歳にわたっていた。

全症例とも本剤使用前の問診により同系抗生剤にアレ

Table 2 Serum levels of TIPC and CVA
(BRL 28500 D.I. administration)

Drug	Case	Dose hrs	BRL 28500 3.2 g					BRL 28500 1.6 g				
			1	1.5	2	4	6	1	1.5	2	4	6
TIPC	K.K.		110.0	62.0	39.0	18.0	2.2	47.0	26.0	19.0	5.2	1.4
	A.Y.		98.0	68.0	50.0	17.5	2.1	38.0	31.0	15.5	4.6	0.4
	N.Y.		71.0	45.0	36.0	10.0	2.2	39.5	19.4	15.5	3.4	0.5
	T.H.		150.0	80.0	49.0	11.5	2.9	46.0	28.5	13.3	3.9	0.4
	Y.H.		87.0	45.0	43.0	13.5	3.7	55.0	19.5	17.0	6.9	1.8
	Mean ±S.D.		103.2 26.7	60.0 13.5	43.4 5.5	14.1 3.2	2.6 0.6	45.1 6.07	24.9 4.7	16.1 1.9	4.8 1.2	0.9 0.6
CVA	K.K.		12.5	3.8	1.4	0.13	Trace	2.0	0.8	0.6	Trace	Trace
	A.Y.		10.5	3.3	1.0	0.11	Trace	1.8	1.8	0.5	Trace	Trace
	N.Y.		6.4	3.0	1.8	Trace	Trace	1.8	0.5	0.4	Trace	Trace
	T.H.		10.5	2.5	2.0	0.28	Trace	6.0	3.2	1.0	0.1	Trace
	Y.H.		9.1	2.6	1.6	0.27	Trace	3.3	1.0	0.4	Trace	Trace
	Mean ±S.D.		9.8 2.0	3.0 0.5	1.6 0.3	0.20 0.08	Trace	3.0 2.6	1.5 1.0	0.58 0.05	Trace	Trace

($\mu\text{g/ml}$)

Fig. 16 Serum levels of TIPC and CVA
(BRL 28500 D.I. administration)

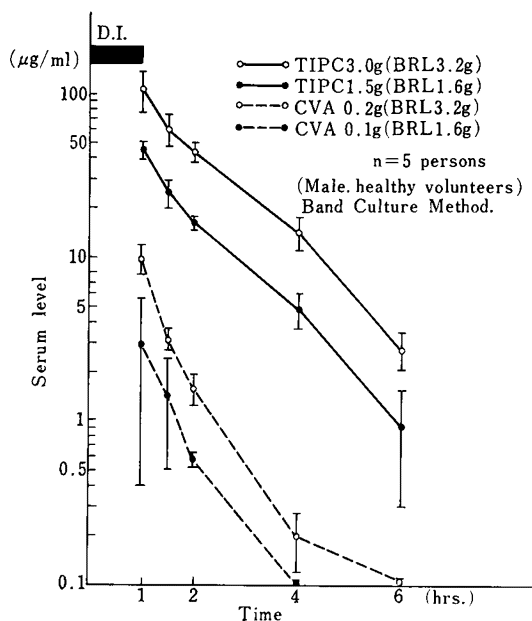


Fig. 17 Urinary levels and recovery rates of TIPC
(BRL 28500 D.I. administration)

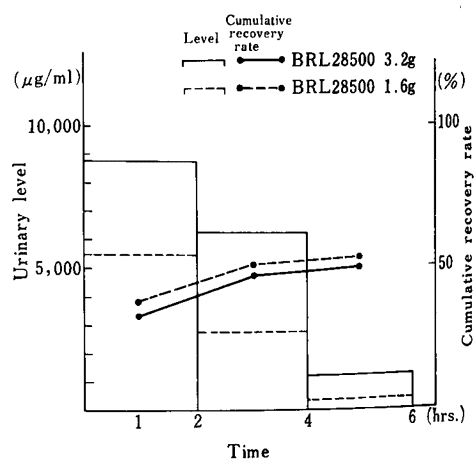


Table 3 Urinary levels of TIPC and CVA
(BRL 28500 D.I. administration)

Drug	Dose	BRL 28500 3.2 g			BRL 28500 1.6 g		
	hrs Case	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6
TIPC	K.K.	9.600	8.100	900	4.000	2.250	190
	A.Y.	8.100	5.250	715	5.200	4.700	585
	N.Y.	5.700	6.750	1.325	14.000	3.550	315
	T.H.	16.500	7.150	2.115	3.200	2.150	625
	Y.H.	3.900	3.900	1.400	1.150	1.550	550
	Mean ±S.D.	8,760 4,336	6,230 1,483	1,291 485	5,510 4,445	2,840 1,135	453 170
CVA	K.K.	245	102	30.0	210	90	13.6
	A.Y.	375	210	41.0	168	124	19.6
	N.Y.	370	142	38.0	428	150	88.0
	T.H.	580	400	146.0	340	82	40.0
	Y.H.	188	98	31.0	94	68	18.8
	Mean ±S.D.	352 135	190 112	57.2 44.6	248 120	102 29.9	36.0 27.5

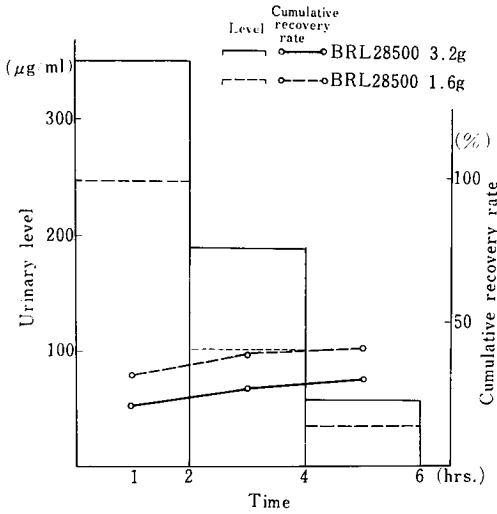
(μg/ml)

Table 4 Urinary recovery of TIPC and CVA
(BRL 28500 D.I. administration)

Drug	Dose	BRL 28500 3.2 g				BRL 28500 1.6 g			
	hrs Case	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	Total	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	Total
TIPC	K.K.	38.4	21.6	2.4	62.4	37.3	9	0.9	47.2
	A.Y.	27	12.3	3.0	42.3	46.7	11.8	1.5	60.0
	N.Y.	28.5	18.0	2.2	48.7	52	18.8	2.5	73.3
	T.H.	38.5	10.7	2.8	52.0	32	12.9	2.1	47.0
	Y.H.	32.5	11.1	4.2	47.8	24.9	8.8	2.9	36.6
	Mean ±S.D.	33.0 4.8	14.7 4.3	2.92 0.70	50.6 6.7	38.6 9.8	12.3 3.6	1.98 0.71	52.8 12.6
CVA	K.K.	14.8	4.1	1.2	20.1	29.4	5.4	1.02	35.8
	A.Y.	18.8	7.4	2.6	28.8	25.2	7.4	1.3	33.9
	N.Y.	27.8	5.7	1.0	34.5	21.4	7.5	6.2	35.1
	T.H.	20.3	9.0	3.0	32.3	51	7.4	2.0	60.4
	Y.H.	23.5	4.2	1.4	29.1	30.6	5.8	1.5	37.9
	Mean ±S.D.	21.0 4.4	6.1 1.9	1.84 0.8	30.0 4.9	31.5 10.3	6.7 0.91	2.4 1.9	40.6 9.98

(%)

Fig. 18 Urinary levels and recovery rates of CVA (BRL 28500 D.I. administration)



ルギー歴のないこと、ならびに皮内反応陰性であることを確認後、対象とした。

2. 使用方法

BRL の使用量は疾患の重症度および肝・腎の状態に

より1回1.6~3.2gとし、これを1日2~4回点滴静注した。使用期間は2.5~15.0日間であった。

3. 成績

臨床効果判定基準は本剤使用開始後3日以内に自・他覚所見の改善を認めたものを著効、4~7日で改善したものを有効、全く改善が認められないか悪化したものを無効とした。

各症例ごとの成績は Table 5 の通りであった。急性気管支炎1例、肺炎3例、肺膿瘍1例、マイコプラズマ肺炎に合併した急性気管支炎1例および腎盂腎炎2例の計8例には有効。腎盂腎炎1例に著効を示した。

Fig. 19 に No. 8 の症例の経過を示す。糖尿病を基礎疾患とする肺膿瘍で、はじめは喀痰に normal flora しか検出できなかったが、途中で *P. aeruginosa* を検出した。1日 6.4g を14日間投与して副作用なく治癒せしめえた。

細菌学的には No. 10 の *S. marcescens* と *E. coli*, No. 11 の *E. coli* と *E. faecalis* および No. 12 の *S. marcescens* と *P. rettgeri* が除菌された。一方、*P. aeruginosa* 2例 (No. 5, No. 9) は残存した。菌交代は No. 2 (*H. influenzae*→*S. marcescens*) にみられた。

Fig. 19 Clinical course of case No. 8

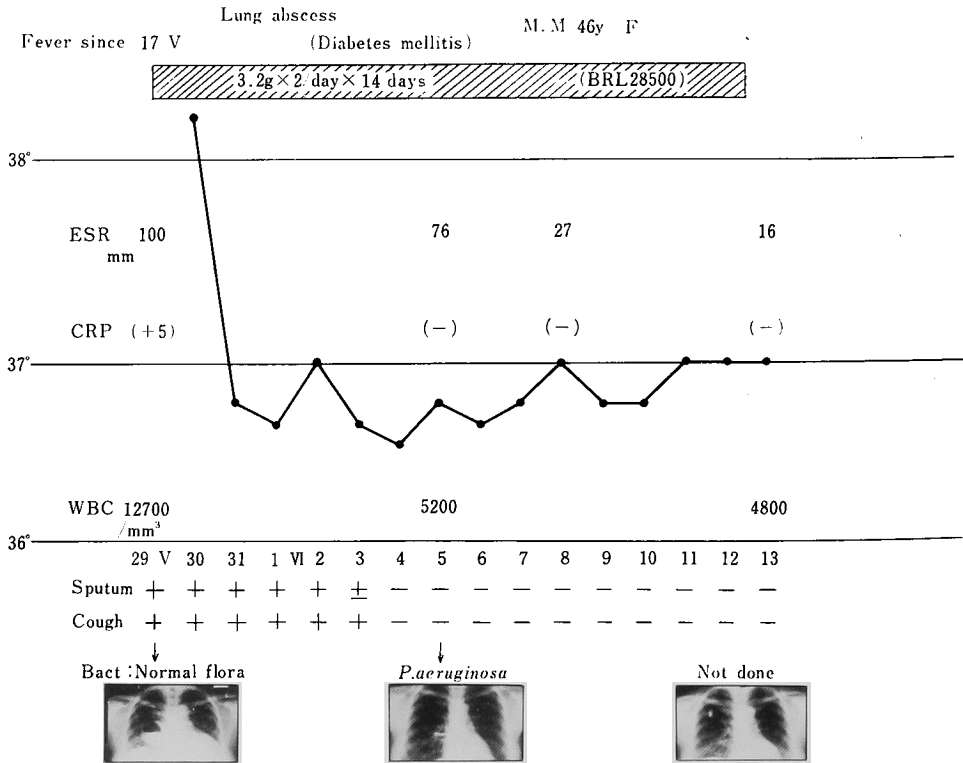


Table 5 Clinical cases treated with BRL 28500

No.	Case	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Bacteriology Before → After	Dosage		Effect		Side effect
					Daily dose (g×times)	Duration (days)	Clinical	Bacterial	
1	T.T.	29 M	Acute bronchitis (Erythroleukemia)	<i>α-streptococcus</i> → N.D. (+)	1.6×2	5.5	Good	Unassessable	(-)
2	G.O.	48 M	Chronic bronchitis (Bronchial asthma)	<i>H. influenzae</i> → <i>S. marcescens</i>	1.6×2	7	Poor	Changed	(-)
3	K.H.	40 F	Pneumonia	Normal flora → Normal flora	3.2×2	2.5	Good	Unassessable	Exanthema, Nausea
4	T.Y.	60 M	Pneumonia	Normal flora → N.D.	1.6×2	15.0	Good	Unassessable	(-)
5	F.M.	57 F	Pneumonia (Bronchial asthma)	<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i>	3.2×4	14.0	Poor	Persisted	(-)
6	Y.O.	73 M	Pneumonia (Cerebral infarction)	Unknown	1.6×2	10.5	Good	Unassessable	(-)
7	K.U.	86 F	Pneumonia (Cerebral infarction)	Normal flora → Normal flora	1.6×2 3.2×2	4.0 5.0	Poor	Unassessable	(-)
8	M.M.	46 F	Lung abscess (Diabetes mellitus)	Normal flora → <i>P. aeruginosa</i> → N.D. **	3.2×2	14.0	Good	Unassessable	(-)
9	M.T.	50 M	Acute bronchitis (Mycoplasmal pneumonia)	<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i> (#)	1.6×2	3.5	Good	Persisted	Exanthema
10	T.U.	66 M	Pyelonephritis (Cerebral infarction) (Catheter)	<i>S. marcescens</i> → (-) <i>E. coli</i> → (-)	1.6×2 1.6×3	4.0 2.0	Good	Eradicated	GOT ↑ GPT ↑
11	K.M.	69 M	Pyelonephritis (Parkinson Synd.)	<i>E. coli</i> → (-) <i>E. faecalis</i> → (-)	1.6×3	5.0	Excellent	Eradicated	GPT ↑ (Slightly)
12	T.T.	77 M	Pyelonephritis (Parkinson Synd. (Catheter) (BPH, Encephalo-malacia)	<i>S. marcescens</i> → (-) <i>P. rettgeri</i> → (-)	1.6×2	5.0	Good	Eradicated	Eo ↑
*13	E.O.	17 M	Mycoplasmal pneumonia	---	3.2×2	4.0	---	---	(-)
*14	S.K.	77 F	Lymphangitis carcinomatosa (Stomach cancer)	---	1.6×2	3.0	---	---	(-)

N.D. : Not done

BPH : Benign prostatic hypertrophy

* Excepted from judgement of clinical effectiveness.

** Under the therapy

Table 6 Laboratory findings before and after BRL 28500 administration

No.	Case	RBC	Hb	Ht	WBC	Eosino.	Neutro.	S-GOT	S-GPT	Al-P	BUN	S-Cr.
		($\times 10^4$ mm ³)	(g dl ⁻¹)	(%)	(mm ³)	(%)	(%)	(I.U.)	(I.U.)	($\frac{I.U.}{K.U.}$)	(mg/dl)	(mg/dl)
		B → A	B → A	B → A	B → A	B → A	B → A	B → A	B → A	B → A	B → A	B → A
1	T.T.	501-467	14.7-13.7	43.7-39.6	8,500-6,100	1-4	64-46.5	40-21	59-42	173-165	18-17	1.2-1.1
2	G.O.	410-445	12.4-13.8	37.8-40.6	6,600-6,100	6-6	73-69	11-10	7-7	183-187	8-10	0.7-0.8
3	K.H.	493-477	13.7-13.5	40.3-41.2	13,500-9,300	0.5-4.5	79-67	26-16	32-21	134-124	13-7	1.0-0.9
4	T.Y.	462-481	15.2-16.1	46.0-47.6	7,400-8,400	0-0	76-55	48-33	42-66	207-171	18-12	1.2-0.9
5	F.M.	423-354	11.6-9.6	39.0-32.0	5,000-4,300	0-2	48-41	11-10	4-5	7.1-6.5	9.7-8.3	0.7-0.7
6	Y.O.	326-396	11.0-13.7	32.2-39.3	11,900-9,000	3-4	78.5-37.5	21-21	24-12	81-105	11-13	0.7-0.8
7	K.U.	305-321	10.3-10.9	31.6-33.0	8,500-8,800	3-2	60-69	11-17	15-13	4.1-8.3	26.4-10.9	0.9-1.0
8	M.M.	453-483	11.1-11.5	33.2-34.8	12,700-4,800	1.5-2	82.5-57	22-15	16-13	188-162	14-12	0.7-0.7
9	M.T.	569-N.D.	15.6-N.D.	48.2-N.D.	10,300-6,800	1-N.D.	90-N.D.	23-34	31-65	8.7-8.6	14.8-15.7	0.9-1.0
10	T.U.	333-304	10.2-8.8	31.0-29.0	13,800-8,800	1-0	88-80	74-233	101-196	13.2-14.6	38.9-32.3	2.4-1.7
11	K.M.	331-485	9.8-13.7	29.0-45.0	4,300-3,100	0-3	94-59	16-32	15-44	6.8-7.9	16.2-N.D.	0.7-N.D.
12	T.T.	368-354	12.0-10.8	37.0-36.0	6,600-8,900	1-6	82-68	15-12	7-7	5.6-5.8	22.5-22.3	1.2-1.2
13	E.O.	460-374	14.5-13.2	42.1-36.9	6,900-7,900	3-3	61.5-64	12-12	5-9	278-203	12-12	0.9-0.7
14	S.K.	289-256	9.0-7.8	27.7-24.3	6,700-10,100	0-0	92-80	7-11	2-6	92-102	12-18	0.7-0.7

副作用および臨床検査値異常 (Table 5, Table 6) としては, No. 3 で 3.2 g 点滴静注 5 回目の後, 全身発疹および嘔気をきたし, No. 9 は 1.6 g 点滴静注 7 回目の後, やはり全身発疹を認めた。No. 10 は基礎疾患として慢性肝炎があり, BRL 1 日 3.2~4.8 g を 6 日間投与, GOT (74→233), GPT (101→196) の上昇を認めた。ただしこれらは本剤投与中止により投与前のレベルに回復した。No. 11 は 1 日 3.2 g を 5 日間投与後 GPT の軽度上昇 (15→44) が見られ, No. 12 は 1 日 3.2 g を 5 日間投与後, 好酸球の軽度増多 (1%→6%) を認めた。

IV. 考按ならびに結語

以上われわれが BRL の抗菌力, 吸収・排泄ならびに臨床効果を検討した結果について若干の考察を加えたい。

TIPC は中等症ないし重症の感染症に広く使用されており, 著者らも既にその基礎的・臨床的研究成績につき発表した¹⁾。これはセファロsporinase 型の β -lactamase に安定であるが, ペニシリンase 型の β -lactamase には加水分解を受け易いとされている。CVA は β -lactamase 阻害剤であるが, 特にペニシリンase 型の β -lactamase と不可逆的に結合するとされている²⁾。

この両者を力価比 15:1 の割合で配合したのが BRL である。

1. 抗菌力

諸種感染症より分離した臨床菌株で BRL と TIPC・CVA・PIPC・CPZ の MIC を測定比較し, さらに TIPC の各濃度に 2, 5, 10 μ g/ml の CVA を添加して MIC の変動を検討した結果, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *E. coli* の β -lactamase 産生株で TIPC 単独よりも本剤の MIC は低く, しかも CVA の添加効果が認められた。一方, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* では CVA の添加効果が明らかでなかった。また *S. marcescens* の CVA 添加による MIC の変動は著明でなかったが, TIPC 100 μ g/ml 以上の耐性株には本剤はある程度の抗菌力を示した。

われわれの臨床的検討でも *E. coli*, *S. marcescens* が除菌され, *P. aeruginosa* が存続したこととの相関を示唆するものかと考えられる。

なお, *E. faecalis* では, BRL でも TIPC に CVA を添加したもので MIC はおおむね 25 μ g/ml 以上で, CVA の効果はほとんど認められなかった。PIPC は 0.8~3.1 μ g/ml と比較的良好な感受性を示した。

また, *E. coli* と *K. pneumoniae* は PIPC, CPZ に BRL よりも優れた感受性を示した。

2. 吸収・排泄

健康成人 (20 歳台) の男子 5 名に BRL 1.6 g と 3.2 g を cross over で 1 時間かけて点滴静注し, TIPC および CVA の血中濃度ならびに尿中排泄の推移を経時的に測定した。BRL 3.2 g 点滴時の血中濃度は, 点滴終了直後で, TIPC が平均 103.2 μ g/ml, CVA が平均 9.8 μ g/ml で両者の比は約 10:1 であり, 以後濃度の低下とともに漸次その比は増大した。1.6 g 点滴時の血中濃度のピークは TIPC が平均 45.1 μ g/ml, CVA が平均 3.0 μ g/ml で大体 15:1 の比で本剤配合比に一致していたが, 以後濃度の低下とともにその比が大きくなった。6 時間までの尿中回収率は BRL 3.2 g, あるいは 1.6 g 投与で, それぞれ TIPC 50.6%, 52.8%, CVA 30.0%, 40.6% であった。

3. 臨床的成績

本剤を 11 例の呼吸器疾患 (うち 2 例は効果判定より除外) および 3 例の腎盂腎炎に 1 回 1.6~3.2 g を 1 日 2~4 回, 2.5~15.0 日間投与し, 効果判定症例 12 例中, 著効 1 例, 有効 8 例の成績を得た。

症例数は少ないが, 対象例に基礎疾患を持つものが多かったことを併せ考えると, この成績は本剤の評価すべき有効性を示すものと思われる。

本剤の副作用と考えられたものとして 1 例に発疹・嘔気, 他の 1 例に発疹が認められ, 検査値異常として軽度の好酸球増多, GOT・GPT の上昇および GPT の軽度上昇が各 1 例に見られたが, いずれも重大なものではなかった。他のセフェム剤と同様, これらの副作用・検査値異常に一応注意する必要がある。

文 献

- 1) 上田良弘, 呉 京修, 岡本緩子, 大久保滉: Ticarcillin に関する基礎的・臨床的研究: Chemotherapy 25 (9): 2614~2623, 1977
- 2) BRL 28500 概要. 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム BRL 28500, 東京, 1985
- 3) SPRATT, B. G.; V. JOBANPUTRA & W. ZIMMERMANN: Binding of Thienamycin and Clavulanic Acid to the Penicillin-Binding Proteins of *Escherichia coli* K-12. Antimicrob. Agents Chemother. 12: 406~409, 1977
- 4) DURKIN, J. P. & T. VISWANATHA: Clavulanic Acid Inhibition of β -lactamase I from *Bacillus cereus* 569/H. J. Antibiotics 31: 1162~1169, 1978
- 5) VAN LANDUYT, H. W.; B. DENOLF & A. LAMBERT: Comparative Activity of Ticarcillin and Ticarcillin Plus Clavulanic Acid Against β -lactamase-Producing Clinical Isolates. Proceedings of the 12th International Congress of Chemotherapy 1: 767~770, 1981
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について: Chemotherapy 29 (1):

76~79, 1981

(Band Culture Method) について——日本臨床
31 (2) : 441~447, 1973

- 7) 大久保 滉, 岡本 緩子: 体液, 組織中の抗生物質濃度の生物学的微量測定法。——とくに帯培養法

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON BRL28500

YURUKO OKAMOTO, KEIGO MAEHARA, YUBE IIDA, KANSHI MASE,
SEIBUN YONEZU, YOSHIHIKO SAKAKIBARA, MARIKO YAMAMOTO,
HIROYUKI KITAJIMA, HIROSHI KISHIMOTO, KOJIRO YASUNAGA,
YOSHIHIRO UEDA*, HIROSHI OKUBO* and MUNEKI SAKAKURA**

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

* Rakusai New Town Hospital, Kansai Medical University

** Saiseikai Izu Hospital

BRL 28500 (abbrev. BRL), a combined drug of ticarcillin (TIPC) and clavulanic acid (CVA), was examined on its antibacterial activity *in vitro* as well as on its clinical usefulness. The results obtained were as follows:

1) Antibacterial activity *in vitro*: BRL showed stronger activity than TIPC alone against β -lactamase producing strains of *S. aureus*, *E. coli*, and *P. mirabilis*, isolated from clinical infection foci. Besides, TIPC showed remarkably higher potency against strains of these species in the presence of CVA 2~10 $\mu\text{g/ml}$. On the other hand, addition of CVA could not significantly intensify the activity of TIPC against *P. aeruginosa* strains as well as that against *K. pneumoniae* strains. As for *S. marcescens* strains, BRL was found to be considerably active even against TIPC-resistant ones, although *in vitro* addition of CVA failed to further improve the activity of TIPC.

2) Blood levels and urinary excretion of TIPC and CVA in volunteers after administration with BRL: Five adult healthy volunteers were administered with i. v. drip infusion of BRL 1.6 g or 3.2 g in one hour. At the end of infusion, the blood levels of TIPC were 103.2 $\mu\text{g/ml}$ (3.2 g dosage) and 45.1 $\mu\text{g/ml}$ (1.6 g dosage) in average while those of CVA were 9.8 $\mu\text{g/ml}$ and 3.0 $\mu\text{g/ml}$, respectively, the ratio TIPC/CVA being 10:1 or 15:1. The ratio went up thereafter, in concomitance with the descent of the levels of both drugs. The dose response was distinct. The recovery rates from their urine were about 50% for TIPC and 30-40% for CVA in six hours.

3) Clinical trials: BRL therapy [(1.6 g~3.2 g) \times (2~4)/day for 2.5~15.0 days] was effective in six cases out of nine with RTI including five pneumonia cases and one lung abscess case, as well as in all of the three pyelonephritis patients.

As for the untoward reactions to the therapy, out of 14 administered cases, one showed exanthema, one exanthema and nausea, two slight elevation of S-GPT, and one eosinophilia.

As most of these cases had some underlying diseases, the results obtained seemed to endorse the clinical availability of the drug.