

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

中村 孝・橋本伊久雄・沢田 康夫・三上 二郎

天使病院外科

戸次 英一

天使病院内科

Penicillin 系抗生剤 Ticarcillin (TIPC) 1.5 g に β -lactamase 阻害剤 Clavulanic acid (CVA) 0.1 g を加えた合剤 BRL 28500 1.6 g の静注剤を用い、急性腹膜炎 9 例、胆嚢炎 4 例、皮膚軟部組織感染症 2 例、計 15 例の治療を試みた。年齢は 13 歳より 81 歳、男 5 例、女 10 例である。起炎菌として 12 例より 18 株を得たが、3 例は複数菌感染であった。分離菌は *E. coli* 10 株、*K. pneumoniae* 3 株、*S. epidermidis*、*E. faecalis*、*P. aeruginosa*、*B. fragilis* 各 1 株で、*E. coli* のうち 3 株は β -lactamase 産生菌であった。BRL 28500 1.6 g 1 日 2 回の静注または点滴静注にて 4~10 日間投与した。臨床効果は著効 4 例、有効 9 例、やや有効 1 例、無効 1 例 (有効率 86.7%) であった。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認めなかった。

一部の症例で、術前 BRL 28500 1.6 g を静注し、術中採取した体液および組織内の TIPC および CVA 濃度を測定した。測定法は TIPC が *P. aeruginosa* NCTC 10701 による Agar well 法、CVA が *K. pneumoniae* ATCC 29665 による薄層カップ法である。総胆管胆汁濃度で TIPC 9.45 \pm 2.37 μ g/ml、胆嚢内胆汁で TIPC 8.52 \pm 2.96 μ g/ml、胆嚢壁で TIPC 8.15 \pm 3.73 μ g/g を認めたが CVA は測定限界以下が大部分であった。膿性腹水の移行は良好で TIPC 669.89 μ g/ml、CVA 48.36 μ g/ml に達し、炎症虫垂壁では TIPC 62.95 \pm 46.09 μ g/g、CVA 2.05 \pm 1.75 μ g/g を認めた。これらの濃度は分離起炎菌の MIC を上廻っており BRL 28500 の有用性が裏付けられた。

今日の感染症に対する化学療法剤は、その幅広い抗菌スペクトラムと、高い安全性により β -lactam 系抗生物質がその主流として使用され、臨床上大きな貢献をしめている。しかし、一方では耐性菌の増加、出現が治療上の大きな問題となって来ており、対策が急務となって来た。この耐性の原因は、細菌の産生する β -lactamase によるものであることが知られている。 β -lactamase には、通常には病原性を有せぬとされている、いわゆる日和見感染菌がその染色体上に遺伝子を有する cephalosporinase 型 β -lactamase と、伝達性耐性プラスミド (R 因子) の支配する penicillinase 型 β -lactamase の 2 種があるとされ、これらが β -lactam 系抗生物質に対する薬剤耐性の原因となっているわけである。 β -lactamase に安定な薬剤として cephem 系抗生剤では cephamecin あるいは、第三世代と呼ばれる cephalosporin 剤が開発されて来ている。また β -lactamase そのものを不活性化する物質として clavulanic acid (CVA) と sulbactam (SBT) が開発されている¹⁻³⁾。

Ticarcillin (TIPC)¹⁰⁾ は 1964 年、英国 Beecham 研究所において開発された半合成 penicillin 剤で、すでに広く臨床に供されており、グラム陽性菌および緑膿

菌を含むグラム陰性菌に対して強い殺菌力を有していることより、主として中等症から重症の感染症に使用されている薬剤である。TIPC は penicillinase 型 β -lactamase には加水分解を受けやすく不安定であるが、cephalosporinase 型 β -lactamase には安定な薬剤である。

BRL 28500 は CVA と TIPC を 1:15 の比率で配合した注射用抗生剤である。本剤は CVA の配合により β -lactamase に安定な薬剤として、TIPC 耐性菌にも有効性が期待出来ることとなる⁴⁻⁹⁾。

著者らは、今回 BRL 28500 注射剤の提供を受け、若干の感染症に対する治療を試み、さらに一部の患者の手術時において、本剤の体液および組織内濃度の検査をおこなう機会を得て若干の興味ある所見を得たので報告する。

I. 研究方法

1. 使用薬剤

1) Potassium clavulanate (CVA と略す)⁴⁻⁹⁾

CVA は 1976 年、英国 Beecham 社において開発された β -lactamase inhibitor で Fig. 1 にしめすごとき構造式を有する。化学名は Potassium(Z)-(2R,5R)-3-(2-

Fig. 1 Chemical structure of Potassium clavulanate

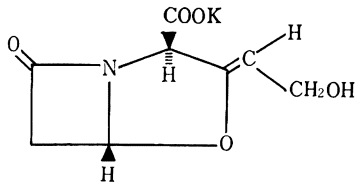
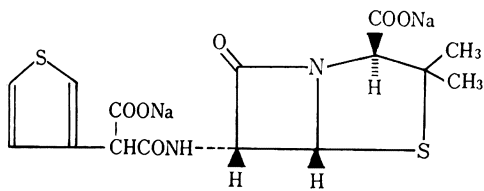


Fig. 2 Chemical structure of Sodium ticarcillin



hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylate, 分子式では $C_8H_8KNO_5$, 分子量が 237.25 の物質である。白色ないし淡黄白色の結晶性の粉末で、水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノールに溶けにくく、アセトン、酢酸エチル、エーテル、クロロホルムにほとんど溶けない。1% 水溶液の pH は約 7.0 である。CVA の抗菌作用は、非常に弱く、単独では抗菌剤として使用出来ないが、細菌の産生する β -lactamase と不可逆的に結合して、その活性を阻害する。この作用はとくに penicillinase 型 β -lactamase に対して強い。

2) Sodium ticarcillin (TIPC と略す)¹⁰⁾

TIPC は 1964 年、英国 Beecham 社で開発された penicillin 系抗生剤で Fig. 2 にしめすとき構造式を有する。化学名は (2R, 5R, 6R)-6-[2-carboxy-2-(3-thienyl) acetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylic acid disodium salt, 分子式は $C_{15}H_{14}N_2Na_2O_6S_2$, 分子量が 428.38 の物質である。白色ないし淡黄色の吸湿性の粉末で、水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、アセトン、エーテル、クロロホルムにほとんど溶けない。10% 水溶液の pH は約 6.0 である。グラム陽性球菌群、グラム陰性桿菌群に幅広い抗菌力を有するが、とくに緑膿菌に対して carbenicillin (CBPC), sulbenicillin (SBPC) よりも強力な特長を有している。現在、中等症以上の重篤な感染症に対して広く使用されている抗生剤である。

3) BRL 28500^{4,5)}

CVA と TIPC を 1:15 に含有する配合剤である。

CVA の各種 β -lactamase に対する阻害効果は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などの産生する penicillinase 型 β -lactamase, ならびに *P. vulgaris*, *B. fragilis* などの cephalosporinase のうちの cefuroxime 型 β -lactamase に対して強い効果をしめす。一方において、TIPC は CVA の阻害効果の弱い *P. aeruginosa*, *Enterobacter* sp., *Serratia* sp. の産生する β -lactamase に極めて安定である。したがって、CVA に TIPC を配合した BRL 28500 は、全ての型の β -lactamase に対して安定となることになる。

また、CVA の十分な β -lactamase 阻害効果を得るためには、2.0~2.5 μ g/ml の濃度を 1~2 時間持続させる必要がある、この濃度の血中濃度を得る CVA の量は 0.1~0.2 g であり、また中等度~重症感染症の治療に十分な効果をしめす TIPC の常用量は、1日量として 3~6 g であることより、BRL 28500 の製剤として 1 vial 中に CVA 0.05 g+TIPC 0.75 g (BRL 0.8 g), CVA 0.1 g+TIPC 1.5 g (BRL 1.6 g), CVA 0.2 g+TIPC 3.0 g (BRL 3.2 g) の 3 種の vial 剤が作製された。今回の検討には CVA 0.1 g+TIPC 1.5 g, BRL 28500 として 1.6 g 含有の vial 剤の提供を受け 20 ml の生理食塩液に溶解して静注用に、250~500 ml の 5% ブドウ糖液、500 ml の lactated Ringer 液に溶解して点滴静注用を使用した。

2. 対象症例

症例は 1984 年 6 月より 1985 年 7 月までの 1 年 2 ヶ月間に、天使病院外科に入院し治療をおこなった 15 例を対象とした。年齢は 13 歳より 81 歳、男性 5 例、女性 10 例である。疾患別では、急性虫垂炎に合併せる限局性腹膜炎および汎発性腹膜炎 7 例、腸閉塞症その他による汎発性腹膜炎 2 例、胆石症を伴う急性および亜急性胆嚢炎 4 例、皮膚、軟部組織感染症 2 例、計 15 例である。

症例のうち急性腹膜炎の 3 例および胆嚢炎の 2 例、計 5 例において、手術前に BRL 28500 1.6 g を静注し、術中採取した各種体液、組織内の CVA および TIPC 濃度を測定し、臨床効果および病巣より分離せる起炎菌の MIC との検討を試みた。

3. 臨床効果の判定

治療効果の判定は、自覚、他覚症状を主体にして、著効、有効、やや有効、無効の 4 区分とし、おのおの次の基準によった。

著効 (Excellent): 投与 3 日以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌の消失したもの。

有効 (Good): 4~5 日以内に症状の半数以上が消退または軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失または減

少が著明のもの。

やや有効 (Fair) : 6~7 日以内に症状の一部が消褪または軽快したもの。起炎菌の減少したもの。

無効 (Poor) : 7 日以上経過しても症状が改善しないか悪化したもの。起炎菌の減少しないもの。

これらの基準により各症例についての検討をおこなって臨床効果の判定を施行した。

病巣より得た試料の培養により分離された細菌のうち、常在菌と考えられ、かつ量の少ないものを除いて起炎菌とし、その菌の BRL 28500 および TIPC に対する MIC を日本化学療法学会標準法¹¹⁾により測定し、また β -lactamase 産生の有無を PCG を基質とする Acid-metry disc および chromogenic cephalosporin (Nitrocefin) disc の併用により検索した。

4. 体液・組織内濃度試料の採取、測定法

BRL 28500 の胆汁、腹水、組織等の濃度測定のための試料採取は次のようにおこなった。手術前に BRL 28500 1.6 g を 20 ml の生理食塩液に溶解して約 3~6 分かけて静注し、術中に試料を採取した。BRL 28500 静注より試料採取までの時間、または臓器の血行遮断時の時間をチェックし、腹水等はなるべく経時的に採取することを心掛けた。胆嚢、虫垂等は内腔を開き、表面に附着した血液、胆汁、膿汁等をぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗浄し、なるべく速やかに -20°C にて凍結保存した。試料は凍結状態のまま、明治製菓株式会社薬品開発研究所に送付して測定に供した。なお、術前に抗生剤を投与されていた患者では、十分な排泄時間をおいたことを確かめて実施した。

試料はゆっくり融解後、血清はそのまま、胆汁、膿汁等は 3,000 rpm 15 分間の遠心沈澱後の上清を測定に供した。組織は秤量後、その重量の 4 倍以上の 0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 6.5) を加え polytron homogenizer にて homogenate を作製、3,000 rpm 15 分間遠心沈澱後、その上清を測定に供した。BRL 28500 は CVA と TIPC の合剤であるため濃度測定は CVA および TIPC に分離測定した。

(1) CVA^{4,5)}

試験菌として *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 を用い、検定培地の組成は蒸留水 1 l, 共栄寒天 18 g, 極東肉エキス (50%) 2 ml, 大五栄養酵母エキス 2 g, ポリペプトン 5 g, 塩化ナトリウム 5 g にて pH 7.4 とする。寒天平板調整法は種層のみ 250 ml/大型平板 (内径 35.3 cm \times 25.5 cm), 培地 1 l に対して penicillin G 0.06 g/5 ml 滅菌水を添加 (最終濃度として 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$) する。希釈緩衝液として 0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 6.5) を用い、 37°C で 18~20 時間培養による、カップ法にて測定

した。

標準液系列として 0.1 M クエン酸緩衝液を使用 (pH 6.5) した。この測定法による測定限界は 0.08 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

(2) TIPC^{4,5)}

試験菌として *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10701 を用い、検定培地の組成は蒸留水 1 l, 共栄寒天 18 g, 極東肉エキス (50%) 3 ml, 大五栄養酵母エキス 3 g, ポリペプトン 6 g にて pH 6.6 に調整する。寒天平板調整法は種層のみ 250 ml/大型平板 (内径 35.3 cm \times 25.5 cm) を使用する。希釈緩衝液として 0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 6.5) を用い、 37°C で 18~20 時間培養による、Agar well 法により測定した。試料が血清の際には CaCl_2 添加培地 ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 14.68 g/滅菌水 100 ml の溶液を培地に対して 1% 添加) を使用する。標準液系列は血清に対してヒト血清を用い、他には 0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 6.5) を使用した。この測定法による測定限界は 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

BRL 28500 は TIPC と CVA の合剤であり、試料中にもこの 2 剤が含まれているため、それぞれ別の濃度測定法により濃度を求めるが、一方の濃度測定に際し、他剤の影響のないことを確認するために、理論値の濃度となる TIPC, CVA の溶液をサンプルとして調整し濃度を測定した。TIPC の理論値 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に対して実測値 14.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を得、CVA の理論値 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に対して実測値 1.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を認め、分別定量が可能なが証明された。

II. 検討成績

BRL 28500 による各種外科的感染症の臨床効果に関する検討成績を Table 1 より Table 6 にしめた。Table 1 は胆道系感染症、Table 2 は皮膚および軟部組織感染症、Table 3-1, 3-2 は急性腹膜炎における成績をしめし、Table 4 は BRL 28500 投与前後における臨床検査値の成績をしめした。疾患別のまとめを Table 5 に、分離された起炎菌別のまとめを Table 6 にしめた。さらにこれらの患者のうち、手術時に検索した体液および組織内の CVA と TIPC の濃度を Table 7 および Table 8 にしめた。以下疾患別に検討を加える。

1. 急性および亜急性胆嚢炎

Table 1 に 4 例の成績をしめした。全例胆嚢内胆石を有している。全例 BRL 28500 治療後に手術を施行したが、症例 3, 4 の 2 例は、手術時に CVA および TIPC の濃度測定を施行し、その結果を Table 7 にしめた。以下症例について略記する。

症例 1 大〇〇〇, 62 歳, 女, 体重 58 kg

昭和 59 年 6 月頃より時折右上腹部痛があり、超音波

Table 1 Clinical efficacy of BRL 28500 after intravenous drip infusion on biliary tract infectious diseases

Case No., age (yr), sex and body weight	Diagnosis	BRL 28500		Isolated organisms, MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect	Remarks
		Daily dose of BRL 28500, Duration	Total dosis of BRL 28500				
1. K.O. 62 F, 58 kg	Subacute cholecystitis with cholecystlithiasis	3.2 g, 5 days, 16 g	(1.6 \times 2), 5 days, 16 g	Not tested before BRL 28500 treatment, no growth in gall bladder bile at operation, unknown	Good	None	Before BRL 28500 treatment, CMZ 2 g i.v.d. for 4 days, clinical effect was recurred cholecystectomy after BRL 28500 treatment
2. S.K. 59 F, 62 kg	Acute cholecystitis with cholecystlithiasis	3.2 g, 4 days, 12.8 g	(1.6 \times 2), 4 days, 12.8 g	Not tested before BRL 28500 treatment, no growth in gall bladder bile at operation, unknown	Good	None	Before BRL 28500 treatment, CBPC 5 g i.v.d. for 5 days, clinical effect was poor, cholecystectomy after BRL 28500 treatment
3. C.S. 65 M, 62 kg	Subacute cholecystitis with cholecystlithiasis	3.2 g, 5 days, 16 g	(1.6 \times 2), 5 days, 16 g	Before BRL 28500 treatment from ERCP bile, β -lactamase not producing <i>E. coli</i> (+), MIC 6.25 no growth in gall bladder bile at operation, eradicated	Good	None	Before BRL 28500 treatment, CTM 2 g i.v.d. for 11 days, clinical effect was recurred cholecystectomy after BRL 28500 treatment
4. T.S. 81 F, 53 kg	Acute cholecystitis with cholecystlithiasis	3.2 g, 5 days, 16 g	(1.6 \times 2), 5 days, 16 g	Not tested before BRL 28500 treatment, no growth in gall bladder bile at operation, unknown	Good	None	Before BRL 28500 treatment, CPZ 4 g i.v.d. for 6 days, clinical effect was recurred cholecystectomy after BRL 28500 treatment

Table 2 Clinical efficacy of BRL 28500 after intravenous drip infusion on skin and soft tissue infectious diseases

Case No., age (yr), sex and body weight	Diagnosis	BRL 28500		Isolated organisms, MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect	Remarks
		Daily dose of BRL 28500, Duration	Total dose of BRL 28500				
5. T. N. 63 F. 61 kg	Abscess of abdominal wall after appendectomy before 3 months	3.2 g, (1.6 \times 2), 5 days, 16 g		Before BRL 28500 treatment, β -lactamase producing <i>E. coli</i> (#), MIC 6.25 no growth after BRL 28500 treatment, eradicated	Good	None	Combine therapy was incision with drainage
6. S. N. 69 M. 58 kg	Necrotic ulcer infection of left foot due to arteriosclerotic arterial obstruction of bilateral lower extremities and diabetes mellitus	3.2 g, (1.6 \times 2), 7 days 22.4 g		Before BRL 28500 treatment β -lactamase not producing <i>S. epidermidis</i> (#), 1.56 β -lactamase not producing <i>E. faecalis</i> (#), 100.0 β -lactamase not producing <i>P. aeruginosa</i> (#) 25.0 during BRL 28500 treatment, <i>S. epidermidis</i> (+) 1.56 <i>E. faecalis</i> (+) 100.0 <i>P. aeruginosa</i> (+) 25.0 (β -lactamase not producing) after BRL 28500 treatment, <i>S. epidermidis</i> (+) 1.56 <i>E. faecalis</i> (+) 100.0 (β -lactamase not producing) decreased and persisted	Fair	None	CMZ 4 g i.v.d. for 15 days, CBPC 10 g i.v.d. and DKB 400 mg i.m. for 10 days, CTM 4 g, CFS 1 g i.v.d. for 10 days, clinical effects were recurrent, amputation of left lower leg after BRL 28500 treatment

Table 3-1 Clinical efficacy of BRL 28500 after intravenous administration on acute peritonitis

Case No., age (yr), sex and body weight	Diagnosis	BRL 28500		Isolated organisms, MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect	Remarks
		Daily dose of BRL 28500, Duration	Total dosis of BRL 28500				
7. T. I. 23 F, 55 kg	Acute localized peritonitis with phlegmonous empyemic appendicitis	3.2 g, (1.6 \times 2), i.v.d., 4 days, 12.8 g		Before BRL 28500 treatment, β -lactamase not producing <i>E. coli</i> (#) MIC 12.5 no growth after BRL 28500 treatment, eradicated	Good	None	Appendectomy with drainage
8. H. S. 14 F 57.5 kg	Acute localized peritonitis with gangrenous perforative appendicitis	3.2 g, (1.6 \times 2), i.v.d., 4 days, 12.8 g		Before BRL 28500 treatment, β -lactamase not producing <i>E. coli</i> (#) MIC 6.25 no growth after BRL 28500 treatment, eradicated	Excellent	None	Appendectomy with drainage before BRL 28500 treatment, ABPC 1.5 g p.o. for 3 days, clinical effect was poor
9. C. O. 18 F, 59 kg	Acute localized peritonitis with phlegmonous appendicitis	3.2 g, (1.6 \times 2), i.v.d., 5 days, 16 g		Before BRL 28500 treatment, β -lactamase producing <i>E. coli</i> (#) MIC 6.25 no growth after BRL 28500 treatment, eradicated	Excellent	None	Appendectomy with drainage
10. Y. S. 13 F, 48 kg	Acute localized peritonitis with phlegmonous appendicitis	3.2 g, (1.6 \times 2), i.v.d., 5 days,		Before BRL 28500 treatment, β -lactamase not producing <i>E. coli</i> (#) 3.13 β -lactamase not producing <i>K. pneumoniae</i> (#) 6.25 no growth after BRL 28500 treatment, eradicated	Excellent	None	Appendectomy with drainage
11. A. T. 23 M, 62 kg	Acute localized peritonitis with phlegmonous empyemic appendicitis	3.2 g, (1.6 \times 2), i.v., i.v.d., 1 day, 3.2 g, (1.6 \times 2), i.v.d., 4 days, 16 g		Before BRL 28500 treatment, β -lactamase not producing <i>E. coli</i> (#) 1.56 β -lactamase not producing <i>K. pneumoniae</i> (#) 6.25 no growth after BRL 28500 treatment, eradicated	Excellent	None	Appendectomy with drainage

Table 3-2 Clinical efficacy of BRL 28500 after intravenous administration on acute peritonitis

Case No., age (yr), sex and body weight	Diagnosis	BRL 28500		Isolated organisms, MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect	Remarks
		Daily dose of BRL 28500, Duration	Total dose of BRL 28500				
12. N.N. 17 F, 47 kg	Acute localized peritonitis with gangrenous appendicitis	3.2 g, (1.6 \times 2), i.v., i.v.d., 1 day 3.2 g, (1.6 \times 2), i.v.d., 4 days, 16 g		Before BRL 28500 treatment, β -lactamase not producing <i>E. coli</i> (##) MIC 3.13 no growth after BRL 28500 treatment, eradicated	Good	None	Appendectomy with drainage
13. Y.F. 37 M, 62 kg	Acute diffuse peritonitis with left retroperitoneal abscess and adiponecrosis of left colon mesenterium due to acute pancreatic necrosis	3.2 g, (1.6 \times 2), i.v.d., 7 days, 22.4 g		Before BRL 28500 treatment, β -lactamase not producing <i>E. coli</i> (##) 3.13 β -lactamase not producing <i>B. fragilis</i> (##) 1.56 during and after BRL 28500 treatment, β -lactamase not producing <i>E. coli</i> (##) 3.13 <i>B. fragilis</i> (##) 1.56 persisted	Poor	None	Ileostomy with abdominal drainage, before BRL 28500 treatment, CTM 4 g, CFS 1 g i.v.d. for 29 days, clinical effect was recurred, AZT 2 g i.v.d. for 4 days was poor, CPZ 6 g i.v.d. for 10 days was recurred
14. Y.K. 18 F, 56 kg	Acute diffuse peritonitis with gangrenous perforative appendicitis	3.2 g, (1.6 \times 2), i.v., i.v.d., 1 day, 3.2 g, (1.6 \times 2), i.v.d., 5 days, 19.2 g		Before BRL 28500 treatment, β -lactamase producing <i>E. coli</i> (##) MIC 12.5 no growth after BRL 28500 treatment, eradicated	Good	None	Appendectomy with drainage, before BRL 28500 treatment, CEZ 2 g i.v. for 2 days, clinical effect was poor
15. R.K. 71 M, 56.5 kg	Acute diffuse peritonitis with intestinal obstruction due to transverse colon cancer (not resectable)	3.2 g, (1.6 \times 2), i.v., i.v.d., 1 day, 3.2 g, (1.6 \times 2), i.v.d., 9 days, 32.0 g		Before BRL 28500 treatment, β -lactamase not producing <i>E. coli</i> (##) 3.13 β -lactamase not producing <i>K. pneumoniae</i> (##) 6.25 no growth after BRL 28500 treatment, eradicated	Good	None	Ileocolostomy with drainage, before BRL 28500 treatment, CET 4 g i.v.d. for 6 days, clinical effect was poor

Table 4 Laboratory findings before and after BRL 28500 intravenous drip infusion to infectious diseases

Case	RBC×10 ⁴		Hb g/dl		Ht (%)		WBC		S-GOT		S-GPT		Al-Phos.		BUN mg/dl	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1. K.O. 62 F	435	444	13.5	13.6	40.0	39.5	8,500	3,900	40	35	30	25	5.8	5.4	15.1	18.5
2. S.K. 59 F	416	408	13.5	13.4	39.5	38.5	8,900	5,500	125	55	88	70	8.1	7.8	12.5	10.1
3. C.S. 65 M	485	490	14.3	14.2	41.0	39.5	9,500	5,000	65	44	80	45	9.3	7.6	15.1	18.0
4. T.S. 81 F	425	428	12.6	12.7	39.5	38.5	7,800	4,400	45	40	44	30	7.6	7.3	15.1	10.9
5. T.N. 68 F	435	444	12.6	12.5	40.5	37.0	9,500	4,400	22	18	15	13	6.8	5.7	18.5	10.3
6. S.N. 69 M	335	344	10.8	10.6	37.5	35.5	10,100	8,900	45	40	55	35	8.3	5.9	18.5	15.1
7. T.I. 23 F	448	440	13.6	13.5	42.5	39.0	15,800	4,300	10	15	10	10	5.3	6.5	15.1	9.6
8. H.S. 14 F	465	455	14.3	14.1	43.0	39.5	15,000	4,000	25	20	20	15	7.6	5.5	10.1	9.5
9. C.O. 18 F	435	432	12.5	12.1	40.5	38.0	11,100	4,300	23	22	12	13	6.7	7.3	18.9	11.3
10. Y.S. 13 F	451	445	13.4	13.1	42.0	38.5	15,000	4,900	22	18	18	10	8.3	5.9	17.8	9.8
11. A.T. 23 M	515	495	14.7	13.9	42.5	38.5	13,300	4,700	22	20	18	15	7.3	6.5	18.3	11.3
12. N.N. 17 F	455	440	13.6	13.5	43.0	38.0	17,200	6,000	20	18	15	13	7.3	6.6	18.1	9.6
13. Y.F. 37 M	343	339	11.1	10.9	33.5	32.0	9,600	10,500	35	47	55	53	9.6	7.3	15.1	19.5
14. Y.K. 18 F	465	450	14.3	13.9	45.0	38.5	20,300	5,100	18	15	10	9	7.7	5.1	19.1	11.3
15. R.K. 71 M	380	358	9.3	8.6	31.0	28.5	10,700	7,300	11	16	22	15	4.3	6.0	32.8	21.8

Table 5 Summary of clinical effects after BRL 28500 injection

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Biliary tract infection (Cholecystitis with cholelithiasis)	4	0	4	0	0	100.0
Acute peritonitis						
Localized peritonitis	6	4	2	0	0	100.0
Diffuse peritonitis	3	0	2	0	1	66.7
Skin, soft tissue infection	2	0	1	1	0	50.0
Total	15	4	9	1	1	86.7

Table 6 Correlation of clinical effect and isolated organisms

Isolated organisms	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
<i>Escherichia coli</i>	7	2	5	0	0
<i>E. coli</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	2	1	0	0
<i>E. coli</i> + <i>Bacteroides fragilis</i>	1	0	0	0	1
<i>Streptococcus epidermidis</i> + <i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	0	1	0
No growth	3	0	3	0	0
Total	15	4	9	1	1

Table 7 Ticarcillin and clavulanic acid concentrations in common duct bile, gall bladder bile and gall bladder wall after intravenous bolus administration of 1.6 g of BRL 28500 on cholecystitis with cholelithiasis

Case No. of Table 1	Diagnosis, remarks	Time after injection	Site	Concentration of	
				TIPC $\mu\text{g/ml}$	CVA $\mu\text{g/g}$
3. C.S. 65 M, 62 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, cystic duct was not obstructed, inflammatory degree of gall bladder wall was serious, cholecystectomy, before BRL 28500 treatment, isolated organism was <i>E. coli</i> β -lactamase not producing, MIC 10^6 cells/ml was $6.25 \mu\text{g/ml}$, organism in gall bladder bile was no growth at operation	37 min	Common duct bile	11.80	trace
		49 min	Common duct bile	10.56	trace
		56 min	Gall bladder bile (punctured bile)	6.64	trace
		66 min	Gall bladder bile	6.99	trace
		66 min	Gall bladder wall	5.51	trace
4. T.S. 81 F, 53 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis, cystic duct was not obstructed, inflammatory degree of gall bladder wall was serious, cholecystectomy, organism in gall bladder bile was no growth	97 min	Common duct bile	9.16	trace
		99 min	Common duct bile	6.28	trace
		109 min	Gall bladder bile	11.94	0.40
		109 min	Gall bladder wall	10.79	trace

診断にて胆石を発見される。5月31日入院し、圧痛および軽度の筋性防禦があり、cefmetazole (CMZ) 2g 点滴静注を4日間施行し一時軽快せるも再発のため BRL 28500 1.6g 1日2回点滴静注に変更5日間施行した。3日後症状は消失し、有効と判定した。治療前の起炎菌検索は出来なかったが、6月11日、胆嚢摘出時の胆嚢胆汁の培養は陰性であり、胆嚢胆汁内に中等量の白血球

存在を認めた。BRL 28500 による副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。

症例 2 角○宣○, 59歳, 女, 体重 62kg

昭和59年5月30日より右上腹部痛があり、胆石を発見されて6月1日入院する。右上腹部圧痛、筋性防禦あり、CBPC 5g 点滴静注を5日間施行せるも軽快せず BRL 28500 1.6g 1日2回点滴静注に変更した。BRL

Table 8 Ticarcillin and clavulanic acid concentrations in purulent ascites, appendix wall and pus in appendix after intravenous bolus administration of 1.6 g of BRL 28500 on acute peritonitis due to appendicitis

Case No. of Table 3	Diagnosis, remarks	Time after injection	Site	Concentration of	
				TIPC $\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$	CVA
11. A.T. 23 M, 62 kg	Acute localized peritonitis with phlegmonous empyemic appendicitis, appendectomy with drainage, isolated organism of pus, β -lactamase not producing <i>E. coli</i> 1.56 (10^6) <i>K. pneumoniae</i> 6.25 (10^6)	30 min	Appendix wall	6.58	trace
		30 min	Pus in appendix	trace	trace
12. N.N. 17 F, 47 kg	Acute localized peritonitis with gangrenous appendicitis, appendectomy with drainage, isolated organism of pus, β -lactamase not producing <i>E. coli</i> 3.13 (10^6)	30 min	Mucous membrane of appendix wall	25.66	0.98
		30 min	Other part of appendix wall	91.37	2.83
14. Y.K. 18 F, 56 kg	Acute diffuse peritonitis with gangrenous perforative appendicitis, appendectomy with drainage, isolated organism in pus, β -lactamase producing <i>E. coli</i> MIC against BRL 28500 12.5 (10^6), TIPC >800.0 (10^6)	20 min	Purulent ascites	669.89	48.36
		30 min	Purulent ascites	140.92	3.61
		30 min	Body and tip of appendix wall	113.77	4.08
		40 min	Radix and body of appendix wall	77.39	2.34

28500 治療後3日にて症状は軽快し、有効と判定した。BRL 28500 治療前に起炎菌の検索は出来なかったが、BRL 28500 治療により軽快後、昭和59年6月12日、手術を施行した。手術時の胆嚢胆汁の培養は陰性で、白血球数は中等量を認めた。入院当初より、肝機能の低下があり、BRL 28500 治療前には GOT 125, GPT 88 をしめたが、BRL 28500 治療後には GOT 55, GPT 70 と改善を認めた。

症例3 鈴〇千〇, 65歳, 男, 体重62kg

昭和59年5月中旬頃より右上腹部痛発現、内科医院を受診して超音波診断により胆石を発見され、5月28日 ERCP を施行し、胆嚢内結石を確認されて5月31日入院した。ERCP 時の胆管内胆汁より少量の *E. coli* が培養されたが BRL 28500 および TIPC に対する MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ で β -lactamase は産生していなかった。入院時、圧痛および筋性防禦があり cefotiam (CTM) 2g 点滴静注を11日間施行し、一時軽快せるも再発したために BRL 28500 1.6g 1日2回点滴静注に変更した。3日にて症状は軽快し有効と判定した。6月18日胆嚢摘出術を施行した。手術前 BRL 28500 1.6g を静注し、胆汁

および胆嚢壁内の CVA および TIPC 濃度を測定した。CVA はすべての検体において測定限界以下であったが、TIPC 濃度は静注後37分および49分の総胆管胆汁で 11.8 および $10.56 \mu\text{g/ml}$ をしめし、静注後56分の穿刺により得た胆嚢胆汁で $6.64 \mu\text{g/ml}$ 、静注後66分の胆嚢摘出時に $6.99 \mu\text{g/ml}$ をしめし、胆嚢壁内濃度は $5.51 \mu\text{g/g}$ を認めた。胆嚢壁の変化は充血、肥厚ともやや高度であったが胆嚢管の開存を認めた。総胆管および胆嚢胆汁の細菌培養は陰性で起炎菌は消失したものと認められたが、胆嚢胆汁内に中等量の白血球を認めた。

BRL 28500 投与前の肝機能は軽度低下を認めたが治療後は軽快を認め、他に副作用は認められなかった。

症例4 管〇ツ〇, 81歳, 女, 体重53kg

数年前より時折右上腹部痛があり、内科医院にて胆石を発見され、手術治療をすすめられていた。昭和59年6月6日入院したが、圧痛、筋性防禦が中等度にあり、cefoperazone (CPZ) 2g, 1日2回の点滴静注を6日間受け一時軽快したが再発のため6月12日より BRL 28500 1.6g, 1日2回点滴静注に変更し、3日後症状は軽快し有効と判定した。6月19日、胆嚢摘出術を施行したが、

術前 BRL 28500 1.6g を静注し、術中採取した胆汁および胆嚢壁の TIPC および CVA 濃度を検索した。静注後 97 分、99 分の総胆管胆汁内の TIPC 濃度は 9.16 および 6.28 $\mu\text{g/ml}$ を得たが CVA 濃度は測定限界以下であった。静注後 109 分の胆嚢摘出時の胆嚢胆汁内濃度は TIPC が 11.94 $\mu\text{g/ml}$ 、CVA は 0.40 $\mu\text{g/ml}$ を得た。胆嚢壁内濃度は TIPC が 10.79 $\mu\text{g/g}$ 、CVA は測定限界以下であった。治療前の起炎菌検索は出来なかったが、手術時の胆汁の培養は陰性であった。胆嚢胆汁には中等量の白血球を認めた。胆嚢壁の肥厚、充血はやや高度であった。治療前ごく軽度の肝機能低下を認めたが、BRL 28500 治療後は軽快し、副作用は認められなかった。

2. 皮膚、軟部組織感染症

Table 2 に 2 例についての検討結果をしめした。以下症例について略記する。

症例 5 野○多○, 68 歳, 女, 体重 61 kg

昭和 59 年 6 月 15 日、急性穿孔性虫垂炎による限局性腹膜炎にて虫垂切除、ドレナージを施行し 8 月 31 日退院した。9 月 14 日腹壁創部の発赤、腫脹、疼痛が現れ、入院し切開排膿ドレナージを施行する。膿汁の培養により β -lactamase 産生の *E. coli* 多数を得た。TIPC に対する MIC は 200.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったが BRL 28500 の MIC は 10^8 cells/ml にて 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。9 月 14 日より BRL 28500 1.6g、1 日 2 回点滴静注を 5 日間施行した。3 日後菌陰性となり 4 日にて排膿は消失、5 日にてドレナージを抜去し有効と判定した。副作用および BRL 28500 によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 6 中○正○, 69 歳, 男, 体重 58 kg

昭和 58 年末頃より左足の冷感が現れ、59 年 1 月よりチアノーゼが現れる。糖尿病を指摘され治療せるも糖尿のコントロール不良であった。昭和 59 年 7 月、左第 1、3 趾の潰瘍が現れ、3~5 趾著明となり、動脈硬化性下肢動脈閉塞症、糖尿病による左足壊死潰瘍感染症として 7 月 9 日入院治療を施行していたが、左足 3~5 趾の壊死著明となり 9 月 10 日、中足骨より切断せるも感染により潰瘍、壊死創増大した。化学療法として CMZ 4g、CBPC、dibekacin (DKB) 併用、CTM、cefsulodin (CFS) 併用等を施行した。一時軽快したが再発悪化し、10 月 15 日より BRL 28500 1.6g、1 日 2 回の点滴静注を施行した。起炎菌として 10 月 15 日の膿培養により中等量の *S. epidermidis*、*E. faecalis* および *P. aeruginosa* を得た。BRL 28500 は 7 日間施行したが、排膿はやや減少せるも持続し、菌も減少したが除菌されたのは緑膿菌のみであったのでやや有効と判定した。10 月 22 日、左下腿切断術を施行した。副作用は特に認められな

かった。

3. 急性腹膜炎

Table 3-1 および Table 3-2 に急性腹膜炎に対する BRL 28500 の臨床効果検討成績をしめした。症例 7 から 12 および 14 は急性虫垂炎による腹膜炎で、症例 14 は汎発性腹膜炎、他は限局性腹膜炎であった。全例において虫垂切除、ペンローズドレナージによるドレナージを施行している。症例 13 は急性脾壊死に合併した汎発性腹膜炎、症例 15 は横行結腸癌によるイレウスに合併した汎発性腹膜炎である。以下症例について略記する。

症例 7 井○貴○, 23 歳, 女, 体重 55 kg

前夜より腹痛があり、嘔吐を伴って、昭和 59 年 6 月 2 日、入院、手術を施行した。虫垂の変化は中等度で限局性腹膜炎を合併しており、虫垂切除ドレナージを施行した。起炎菌として膿性腹水より BRL 28500 および TIPC に対する MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の *E. coli* 中等量を得た。術後限局性腹膜炎の治療に BRL 28500 1.6g、1 日 2 回点滴静注を 4 日間施行した。2 日後排膿は著明に減少し、4 日後、ドレナージを抜去し、有効と判定した。副作用および BRL 28500 によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 8 塩○裕○, 14 歳, 女, 体重 57.5 kg

3 日前より感冒にて発熱あり、腹痛を訴えていた。59 年 6 月 11 日、下熱せるも腹痛が強くなり受診し、急性虫垂炎として入院、手術を施行した。虫垂は中央部に穿孔し、膿性腹水が多量にあり限局性腹膜炎を合併していた。起炎菌として膿性腹水より BRL 28500 および TIPC に対する MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の *E. coli* 多数を得た。虫垂切除、ドレナージを施行し、術後 BRL 28500 1.6g 1 日 2 回点滴静注による治療を 4 日間施行した。3 日後排膿は著明に減少し、菌培養も陰性となり著効と判定した。副作用はとくに認められなかった。

症例 9 奥○智○, 18 歳, 女, 体重 59 kg

前日より腹痛があり、嘔吐を伴って昭和 59 年 9 月 7 日入院、手術を施行した。虫垂の変化は中等度で膿性腹水があり、限局性腹膜炎を合併していた。膿の培養により penicillinase 型 β -lactamase を産生し TIPC に対する MIC が 800.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上、BRL 28500 に対する MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の *E. coli* 多数を得た。虫垂切除後ドレナージを施行した。術後 BRL 28500 1.6g、1 日 2 回点滴静注により 5 日間限局性腹膜炎の治療を施行した。2 日にて下熱、排膿減少し、5 日にてドレナージを抜去し著効と判定した。副作用は認められなかった。

症例 10 佐○賀○, 13 歳, 女, 体重 48 kg

前日より腹痛があり、嘔吐を伴って昭和 59 年 9 月 26 日入院、手術を施行した。虫垂の変化は中等度で膿性腹

水があり、限局性腹膜炎を合併していた。膿性腹水の培養により BRL 28500 および TIPC に対する MIC が $3.13 \mu\text{g/ml}$ の *E. coli* と MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ の *K. pneumoniae* 多数を得た。虫垂切除後ドレナージを施行した。術後限局性腹膜炎の治療に BRL 28500 1.6g, 1日2回点滴静注を施行した。投与期間は5日間であった。4日後排膿は消失, 5日後ドレーンを抜去し著効と判定した。副作用は認められなかった。

症例 11 土○淳○, 23 歳, 男, 体重 62 kg

前夜より腹痛があり, 昭和 59 年 9 月 29 日入院, 手術を施行した。虫垂の変化は中等度で膿腫状を呈し, 膿性混濁した腹水が中等量にあり限局性腹膜炎を合併していた。手術直前に BRL 28500 1.6g を静注し組織内濃度を検索した。静注後 30 分の虫垂壁内 TIPC 濃度は $6.58 \mu\text{g/g}$ であったが CVA 濃度は測定限界以下であった。虫垂内膿汁の TIPC および CVA 濃度は測定限界以下であった。術後 BRL 28500 1.6g, 1日2回の点滴静注(手術当日のみは1回静注, 1回点滴静注)を5日間施行した。手術々式は虫垂切除およびドレナージであるが, 起炎菌として膿性腹水の培養により TIPC および BRL 28500 に対する MIC が $1.56 \mu\text{g/ml}$ の *E. coli* と MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ をしめす *K. pneumoniae* 多数を得た。BRL 28500 治療後3日で排膿減少し, 5日にてドレーン抜去し著効と判定した。副作用は認められなかった。

症例 12 中○典○, 17 歳, 女, 体重 47 kg

前夜より腹痛, 嘔吐があり, 昭和 60 年 6 月 19 日入院, 手術を施行した。虫垂の変化は高度で限局性腹膜炎を合併していた。手術前に BRL 28500 1.6g を静注し, 組織内濃度を検索した。静注後 30 分の虫垂粘膜組織の TIPC 濃度は $25.66 \mu\text{g/g}$, CVA 濃度は $0.98 \mu\text{g/g}$ をしめし, その他の虫垂壁内濃度は TIPC が $91.37 \mu\text{g/g}$, CVA では $2.83 \mu\text{g/g}$ をしめした。膿の培養により BRL 28500 および TIPC に対する MIC が $3.13 \mu\text{g/ml}$ をしめした *E. coli* 多数を得た。虫垂切除後ドレナージを施行し, 術後 BRL 28500 1.6g, 1日2回の点滴静注(手術当日のみ1回静注, 1回点滴静注)5日間にて限局性腹膜炎の治療を施行した。3日にて症状軽快し, 4日後ドレーンを抜去し, 有効と判定した。副作用は認められなかった。

症例 13 藤○好○, 37 歳, 男, 体重 62 kg

昭和 59 年 9 月 7 日, 突然強い上腹部痛が現れて入院, 脾臓死, 汎発性腹膜炎にて開腹しドレナージを施行, 9 月 17 日, イレウスを併発し再開腹, 回腸末端にて人工肛門を造設した。S 状結腸, 左結腸間膜および後腹膜に巨大な脂肪壊死による膿瘍形成あり, ドレナージを腹腔

および後腹膜腔に施行した。CTM 4g, CFS 1g 併用 29 日間, aztreonam (AZT) 2g 4 日間, CPZ 6g 10 日間等にて治療せるも, 無効あるいは一時軽快せるも再発するため 10 月 29 日より BRL 28500 1.6g, 1日2回の点滴静注を施行した。起炎菌として膿の培養により BRL 28500 および TIPC に対する MIC が $3.13 \mu\text{g/ml}$ の *E. coli* と MIC $1.56 \mu\text{g/ml}$ の *B. fragilis* 多数を得た。BRL 28500 使用後も排膿は持続し, 7日後にも菌は減少せず無効と判定した。副作用および BRL 28500 によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。患者の治療は latamoxef (LMOX) 4g と tobramycin (TOB) 120 mg の併用により施行し有効であった。

症例 14 国○好○, 18 歳, 女, 体重 56 kg

2 日前の夜より腹痛があり cefazolin (CEZ) 2g の点滴静注により治療を受けていたが軽快せず昭和 60 年 7 月 9 日入院, 手術を施行した。虫垂は根部近くで穿孔し, 汎発性腹膜炎を合併していた。術前 BRL 28500 1.6g 静注して術中採取した腹水, 虫垂内の濃度を測定した。静注後 20 分および 30 分の膿性腹水内 TIPC 濃度は 669.89 および $140.92 \mu\text{g/ml}$, CVA 濃度は 48.36 および $3.61 \mu\text{g/ml}$ をしめした。虫垂は癒着のため虫垂の大部分と根部を別個に切除したが, 静注後 30 分の虫垂の TIPC 濃度は $113.77 \mu\text{g/g}$, CVA 濃度は $4.08 \mu\text{g/g}$ であった。静注後 40 分の虫垂根部は TIPC 濃度 $77.39 \mu\text{g/g}$, CVA 濃度 $2.34 \mu\text{g/g}$ をしめした。膿性腹水の培養により penicillinase 型 β -lactamase 産生の TIPC に対する MIC が $800.0 \mu\text{g/ml}$ 以上, BRL 28500 の MIC $12.5 \mu\text{g/ml}$ の *E. coli* 多数を得た。虫垂切除後ドレナージを施行し, 術後汎発性腹膜炎の治療に BRL 28500 1.6g, 1日2回点滴静注(手術当日のみ1回静注, 1回点滴静注)を6日間施行した。5日後に排膿消失し菌も陰性化し有効と判定した。副作用はとくに認められなかった。

症例 15 工○良○, 71 歳, 男, 体重 56.5 kg

昭和 59 年 10 月初旬より右上腹部痛があり, 次第に強くなり昭和 59 年 10 月 22 日, 内科に入院, 右結腸曲部の腫瘍を指摘され, 11 月 9 日外科転科, 腸閉塞症は次第に増強し, 腹部筋性防禦現れ, cephalothin (CET) 2g, 1日2回点滴静注6日間施行せるも無効にて, 11 月 15 日開腹手術を施行した。腫瘍は浸潤のため根治切除不能と判断され, 回腸横行結腸吻合を施行したが, 混濁せる膿性の腹水が大量にあり, 汎発性腹膜炎を合併していた。膿性腹水の培養によって BRL 28500 および TIPC に対する MIC が $3.13 \mu\text{g/ml}$ の *E. coli* と MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ の *K. pneumoniae* を多数得た。

術後 BRL 28500 1.6g, 1日2回の点滴静注(手術当日のみ1回静注, 1回点滴静注)にて汎発性腹膜炎の治療を施行した。4日にて症状は軽快し, ドレーンより排液培養も起炎菌消失し有効と判定した。副作用および BRL 28500 によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

4. 症例のまとめ

Table 5 に疾患別のまとめをしめた。BRL 28500 の投与は1日2回の 1.6g 点滴静注を原則としたが, 4例は組織内濃度測定のためもあり, 手術当日のみは1回静注, 1回点滴静注により施行した。投与日数は4日から10日間であったが, 半数の8例は5日間の投与であった。臨床効果は著効4例, 有効9例, やや有効1例, 無効1例で, 有効率は 86.7% であった。起炎菌の分離された症例は 12 例で18株を得た。7例は単数菌感染ですべて *E. coli* を認めた。4例は2種の菌の複数菌感染, 1例は3種の菌の感染であった。3例の胆道系感染症は菌の検索を治療前に施行せず, 投与後の菌の培養はすべて陰性であった。BRL 28500 の治療により1例は起炎菌の減少を認め, 1例は存続したが, 他の起炎菌の判明し

た10例はすべて消失を認めた。除菌症例は12例中10例, 除菌率 83.3% となる。 β -lactamase 産生菌は *E. coli* のうち3株で, 1株は不明であるが, 他の2株は penicillinase 型 β -lactamase と考えられる。これらの株は TIPC に対する MIC は 200.0 μ g/ml 以上であったが BRL 28500 に対する MIC は 6.25 μ g/ml が2株, 12.5 μ g/ml が1株であった。これらの菌は BRL 28500 の治療により消失し, 臨床効果も著効1例, 有効2例であった。分離された起炎菌と臨床効果の関連を Table 6 にしめた。

5. 副作用について

BRL 28500 により治療をおこなった15例全例においてアレルギー, 循環器系, 消化器系, 泌尿器系等の副作用は認められなかった。また Table 4 に BRL 28500 投与前後の臨床検査値をしめたが, BRL 28500 によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。一部の症例で, 肝機能の低下例(症例 2, 3, 4, 6, 13), 腎機能

Fig. 3 Ticarcillin and clavulanic acid concentrations in common duct bile, gall bladder bile and gall bladder wall after intravenous bolus administration of 1.6 g of BRL 28500

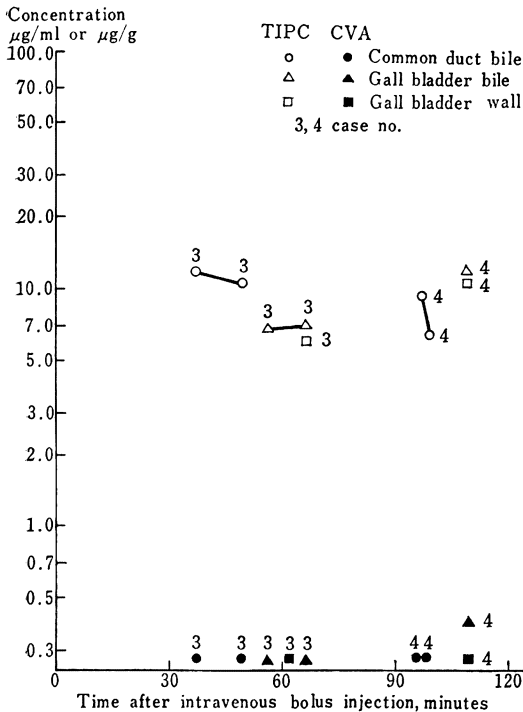
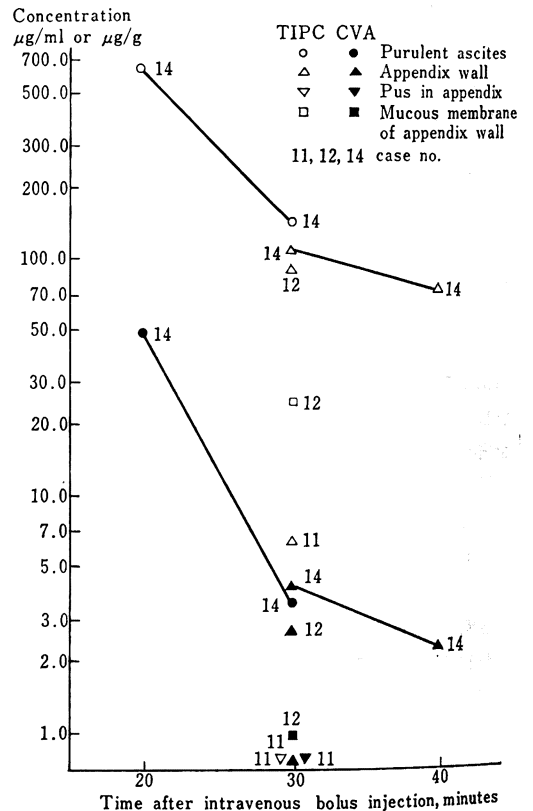


Fig. 4 Ticarcillin and clavulanic acid concentrations in purulent ascites, appendix wall and pus in appendix after intravenous bolus administration of 1.6 g of BRL 28500



の低下例(症例 15)を BRL 28500 投与前に認めたが、これらに対しても BRL 28500 による機能の悪化は認められず、機能検査値の改善を認めた。

6. BRL 28500 投与後の TIPC, CVA 人組織内濃度 Table 7 に胆道系感染症に対して BRL 28500 による治療を施行し症状軽快後、手術施行時に術前 BRL 28500 1.6g 静注投与し、術中採取した胆汁および胆嚢壁の TIPC および CVA 濃度を検索した結果をしめた。TIPC は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10701 を検定菌とする Agar well bioassay にて、CVA は *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とする 薄層カップ bioassay 法にて測定した。

総胆管胆汁内濃度は BRL 28500 1.6g 静注後 37 分より 99 分で測定し、TIPC は $6.28 \sim 11.8 \mu\text{g/ml}$ (4 検体にて平均 $9.45 \pm 2.37 \mu\text{g/ml}$) の数値をしめた。TIPC の総胆管胆汁への移行は比較的静注後短時間に高濃度を認めた。これに対して CVA 濃度は、すべて測定限界値以下であった。

胆嚢胆汁内 TIPC 濃度は、静注後 56 分より 109 分で検索し、 $6.64 \sim 11.94 \mu\text{g/ml}$ (平均 3 検体にて $8.52 \pm 2.96 \mu\text{g/ml}$) の数値を認めた。一方 CVA は症例 4 で $0.40 \mu\text{g/ml}$ をしめたが、症例 3 では測定限界以下であった。

胆嚢壁内濃度は TIPC が $5.51 \sim 10.79 \mu\text{g/g}$ (平均 2 検体にて $8.15 \pm 3.73 \mu\text{g/g}$) を認めたが、CVA は全例測定限界以下であった。

Table 8 に急性虫垂炎に合併せる急性腹膜炎症例のうち、手術時に TIPC および CVA 濃度を検索した 3 例の結果をしめた。症例 14 の汎発性腹膜炎において、膿性腹水への移行は、静注後 20 分および 30 分にて TIPC が 669.89 および $140.92 \mu\text{g/ml}$ の高濃度をしめし、CVA は 48.36 および $3.61 \mu\text{g/ml}$ の高い移行をしめた。この例の虫垂壁内濃度は静注後 30 分の虫垂炎部および体部で TIPC が $113.77 \mu\text{g/g}$ 、CVA は $4.08 \mu\text{g/g}$ の移行をしめし、10 分後採取の虫垂根部では TIPC が $77.39 \mu\text{g/g}$ 、CVA は $2.34 \mu\text{g/g}$ であった。症例 12 の虫垂粘膜部は静注後 30 分で TIPC 濃度は $25.66 \mu\text{g/g}$ 、CVA は $0.98 \mu\text{g/g}$ をしめし、その他の虫垂壁部は TIPC が $91.37 \mu\text{g/g}$ 、CVA は $2.83 \mu\text{g/g}$ をしめた。また症例 11 の膿腫性虫垂では、静注後 30 分の虫垂壁で TIPC が $6.58 \mu\text{g/g}$ 、CVA は測定限界以下を認め、虫垂内胆汁への移行は TIPC および CVA とも測定限界以下であった。

III. 考 按

細菌感染症に対する理想的な抗生剤は、グラム陽性菌より陰性菌まで、さらに嫌気性菌等の病原性細菌群に対

して、幅広い抗菌力を有するとともに、他剤に対する耐性菌にも抗菌力をもち、しかも少量で有効性を発揮する低い MIC を保持する他に、アレルギーその他の副作用がなく、肝、腎機能等への影響の少ない安全性の高い薬剤であるといえる。老齢人口の急激な増加と、種々の原因による免疫能低下患者の増加は、抗生剤の進歩、普及と相まって、通常病原性を有せぬ菌のいわゆる日和見感染症が注目されるようになり、一方、多数の菌による複数菌感染症も多く指摘されるようになり、さらに種々の抗生剤に耐性を有する耐性菌も認められ、現今の感染症は複雑多岐な要素をしめしている。とくに現在主として使用されている合成 penicillin 製剤および cephalosporin 剤にも多くの耐性菌が認められている。この耐性の原因は、これらの菌の産生する β -lactamase によるとされ、この酵素に抵抗性を有する薬剤の開発がおこなわれて来た。これらが cephamycin 系抗生剤および第三世代の cephalosporin 剤である¹⁻³⁾。

β -lactamase には、いわゆる日和見病原菌が染色体上に遺伝子を有する cephalosporinase 型 β -lactamase と、伝達性耐性プラスミド(R 因子)の支配する penicillinase 型 β -lactamase の 2 種があるとされている。これがラクタム系抗生剤に対する細菌の薬剤耐性の原因となっているわけである。 β -lactamase を不活化する薬剤として clavulanic acid (CVA)⁸⁻⁹⁾ と sulbactam (SBT)¹²⁾ の 2 種が開発されている。SBT は penicillinase 型 β -lactamase を強く cephalosporinase 型 β -lactamase を弱く不活化させるといわれている。CVA の阻害効果は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などの産生する penicillinase 型 β -lactamase に強く、また *P. vulgaris*, *B. fragilis* などの産生する cephalosporinase のうちの cefuroximase 型 β -lactamase に強く不活性をしめすが、*P. aeruginosa*, *Enterobacter* sp., *Serratia* sp. などの産生する cephalosporinase 型 β -lactamase には阻害効果は弱い。TIPC はグラム陽性および陰性菌に対する幅広い抗菌力と、緑膿菌にも強い抗菌力をしめすことより、とくに中等症以上の重篤な感染症に広く使用されている抗生剤であるが、penicillinase 型の β -lactamase により不活化される欠点がある。CVA と TIPC を 1:15 の割合で配合した薬剤である BRL 28500 は、TIPC 単独よりもあらゆる型の β -lactamase に抵抗性を持つこととなり、複数菌感染、日和見感染症などの難治性感染症または重症感染症に対しても抗菌力が期待されることとなり、有用性が期待されることになる。CVA は耐性菌の産生する β -lactamase と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久不活化するので BRL 28500 は特に他剤耐性感染症に対して有効である

と考えられる^{4,5)}。

今回の BRL 28500 の検討において、 β -lactamase による TIPC に耐性で BRL 28500 に有効な起炎菌株は *E. coli* の 3 株であったが、この β -lactamase は 1 株は不明であるが、他の 2 株は penicillinase 型 β -lactamase と推定された。今回の検索では、 β -lactamase 産生株は少なかったが、今後、さらに検索をすすめると、もっと増加するものと考えられる。したがって BRL 28500 の有用性は今回の検索以上に増加するものと考えられる。

抗生剤の臨床効果を検討するに当たって、対象感染症患者の起炎菌の分離同定、その薬剤に対する最小発育阻止濃度 (MIC) の検索をするとともに、患者に治療を試みて臨床効果の検討をすることが一般におこなわれている。この際、その患者の吸収排泄の動態をその薬剤で検索し得れば極めて有意義である。とくに目的とする感染病巣における薬剤動態を検索し得れば、とくに有用であろう。化学療法施行時の人体内における吸収、排泄の動態は、血中濃度の推移、尿よりの排泄動態について、検索されているのが一般であるが、抗生剤が感染症の治療を目的としている以上、目標とする感染病巣内濃度、とくにその動態が重要であるといえる。しかしこれを人体内で検索することはほとんど不可能で、投与後の一時点での濃度検索値の多数の集積によって検討する他はなく、これらの研究が病巣抗生剤動態の検討上有意義であるといえよう。

今日まで、多くの研究者によって、各種の抗生剤の人体内における各種体液、組織内濃度の検索がおこなわれている¹³⁻²⁵⁾。しかし、その多くは感染をさきぬ状態で検索されており、感染病巣となって組織または体液を採取出来る機会は極めて限られており、この面でも今回の検索は有意義であるといえよう。胆嚢、虫垂等は人体において摘出し得る数少ない炎症組織であり、これらの抗生剤濃度の測定は、感染病巣そのものであるために極めて有意義であるといえる。

TIPC と CVA の合剤である BRL 28500 の 1.6 g 静注時の血中濃度は、TIPC における AUC が $197.49 \mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ (TIPC として 1.5 g 投与)、 $T_{1/2}(\beta)$ は 0.95 時間、CVA では AUC が $7.91 \mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ (CVA として 0.1 g 投与)、 $T_{1/2}(\beta)$ は 0.99 時間となっている⁵⁾。TIPC と CVA は投与量は異なるが、 $T_{1/2}(\beta)$ はほぼ等しくなっている。このことは TIPC と CVA の抗細菌作用と抗 β -lactamase 作用において有意義であるといえる。

BRL 28500 1.6 g 静注時の胆汁への移行は、TIPC が総胆管内胆汁で $9.45 \pm 2.37 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、胆嚢管閉塞のない胆嚢内胆汁で $8.52 \pm 2.96 \mu\text{g}/\text{ml}$ をしめた。CVA は投与

量の少ないこともあり、一部を除いて測定限界以下をしめすものが多かった。しかし静注後比較的短時間の検索例で TIPC が認められたことは、有意義であるといえよう。膿性腹水への移行は 1 例で検索し得たのみであったが極めて高濃度をしめし、静注後 20 分で TIPC が $669.89 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、CVA が $48.36 \mu\text{g}/\text{ml}$ をしめし、静注後 30 分では TIPC が $140.92 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、CVA が $3.61 \mu\text{g}/\text{ml}$ をしめた。この症例の起炎菌は TIPC に対して $800.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上をしめす高度耐性菌で penicillinase 型 β -lactamase 産生菌であったが、この *E. coli* は BRL 28500 に対しては $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ の感受性をしめた。

炎症組織である胆嚢および虫垂についての検索結果をみると、胆嚢壁内濃度は、2 検体について検索し、TIPC が $10.79, 5.51 \mu\text{g}/\text{g}$ をしめたが CVA は測定限界以下であった。急性虫垂炎における虫垂壁内濃度は、炎症の強いもの程高濃度の移行をしめたが、5 検体の平均の TIPC 値は $62.95 \pm 46.09 \mu\text{g}/\text{g}$ をしめし、CVA 値は平均 $2.05 \pm 1.75 \mu\text{g}/\text{g}$ を認めた。これらの TIPC の数値は、分離された起炎菌の BRL 28500 における TIPC の MIC を上廻っており、有用性が裏付けられたといえる。

BRL 28500 による検討を施行した症例のうち、症例 6 の下肢動脈硬化症による血行障害と糖尿病に左足の壊死による潰瘍の感染に使用した例では、起炎菌の減少および一部の菌の消失 (*P. aeruginosa*) を認めたが、排膿が持続し、やや有効と判定した。この症例では、血行障害のために十分な量の抗生剤の移行がなかったためと考えられる。また症例 13 では、起炎菌も減少せず、無効と判定されたが、この症例は巨大な潰瘍があり、ドレナージが施行されているが、排膿が十分に出来なかったためと考えられる。その他の症例は、BRL 28500 1.6 g 1 日 2 回の投与で十分な効果を認めた。

本剤によると思われる副作用も認められず、以上の結果より BRL 28500 は、外科的感染症、とくに胆道系感染症、皮膚軟部組織感染症、急性腹膜炎等に使用して有用な薬剤の一つであるといえる。

本論文の要旨は第 23 回日本化学療法学会東日本支部総会 (昭和 60 年 11 月、東京) において発表した。

文 献

- 1) 上田 泰, 真下啓明編: 今日の化学療法, 感染症原因菌の動向 (清水喜八郎)。3-13, ライフサイエンス社, 1980
- 2) 清水喜八郎, 嶋田基五郎編: β -ラクタム系抗生物質の化学療法, β -ラクタム系抗生物質の細菌学的検討 (横田 健)。3-22, メディカル・ジャーナル社, 1981
- 3) 清水喜八郎, 嶋田基五郎編: これからの抗生物質の使い方 (日常診療における抗生物質療法), 抗

- 生物質の使用に際して必要な基礎知識-適切な化学療法を行うための基礎的背景-(五島嵯智子)。17-30, メディカル・ジャーナル社, 1982
- 4) BRL 28500 概要。明治製菓株式会社, ビーチャム薬品株式会社, 1983
 - 5) 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
 - 6) ROLINSON, G. N.: Naturally-occurring β -lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J. Antibiotics* 29 : 668-669, 1976
 - 7) Van LANDUYT, H. W.; B. DENOLF & A. LAMBERT : Comparative activity of ticarcillin and ticarcillin plus clavulanic acid against β -lactamase-producing clinical isolates. *Current Chemotherapy and Immunotherapy, Proceedings of the 12th international Congress of Chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington, D. C., Vol. I : 767-770, 1982*
 - 8) HUNTER, P. A.; K. COLEMAN, J. FISHER & D. TAYLOR : *In vitro* synergistic properties of clavulanic acid, with ampicillin, amoxycillin and ticarcillin. *J. Antimicrob. Chemother.* 6 : 455-470, 1980
 - 9) BENNET, S.; R. WISE, D. WESTON & J. DENT : Pharmacokinetics and tissue penetration of ticarcillin combined with clavulanic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23 : 831-834, 1983
 - 10) 上田 泰 : Ticarcillin (TIPC) の基礎的・臨床的研究のまとめ。 *Chemotherapy* 25 (9) : 2389-2403, 1977
 - 11) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。 *Chemotherapy* 23 (8) : 1-2, 1975
 - 12) ENGLISH, A. R.; J. A. RESTEMA, A. E. GIRARD, J. E. LYNCH & W. E. BARTH : CP-45, 899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams : initial bacteriological characterization. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14 : 414-419, 1978
 - 13) RATZAN, K. R.; C. RUITZ & G. L. IRVIN III. : Biliary tract excretion of cefazolin, cephalothin and cephaloridine in the presence of biliary tract disease. *Antimicrob. Agents Chemother.* 6 : 426-431, 1974
 - 14) RATZAN, K. R.; H. B. BAKER & I. LAUREDO : Excretion of cefamandole, cefasolin and cephalothin into T-tube bile. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13 : 985-987, 1978
 - 15) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI : Dibekacin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 26 : 377-378, 1978
 - 16) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI : Bacampicillin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 27 (Suppl. 4) : 202-205, 1979
 - 17) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. NAKANISHI, Y. KASAI & Y. SAHASHI : Cefmetazole concentration in infected tissues from patients after intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. *Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proc. of the 11th ICC and the 19th ICAAC, Amer. Soc. Microbiol., Vol. I : 236-238, 1980*
 - 18) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI, S. HIRASAWA, H. ABE & Y. WATANABE : Cefoperazone concentration in bile and gall bladder wall after intravenous administration. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 : 980-982, 1980
 - 19) HASHIMOTO, I.; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI : Cefmenoxime concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. *Current Chemother. and Immunother., Proc. 12th ICC, Amer. Soc. Microbiol. Vol. I : 358-360, 1982*
 - 20) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI : Dibekacin concentration in infected tissues from patients after intramuscular injection and intravenous drip infusion. *Current Chemother. and Immunother. Proc. 12th ICC, Amer. Soc. Microbiol. Vol. II : 815-817, 1982*
 - 21) SAWADA, Y.; I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI : Clinical pharmacokinetics of sulbactam plus cefoperazone in infected tissues following intravenous administration. *Proceedings of the 13th ICC, PS 4.1/6-14, 28th Aug. to 2nd Sept., 1983 (Vienna)*
 - 22) HASHIMOTO, I.; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI, Y. KASAI, H. KATOH & S. MATSUDA : Latamoxef concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. *Proc. 13th ICC, PS 4.2/10-22, 28th Aug. to 2nd Sept., 1983 (Vienna)*
 - 23) BEKKI, E.; M. SAITOH, M. TSUJISAKI, Y. SAWADA, I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA & J. MIKAMI :

- Ceftazidime concentration in infected tissues and body fluids from patients following intravenous administration. Proc. 13 th ICC, PS 4.2/4-9, 28 th Aug. to 2 nd Sept., 1983 (Vienna)
- 24) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. SAITOH, E. BEKKI & M. TSUJISAKI: Tissue concentration and clinical efficacy of MT-141 on acute peritonitis and biliary tract infection following intravenous administration. Proc. 13 th ICC, SE 4.2/5-6, 28 th Aug. to 2 nd Sept., 1983 (Vienna)
- 25) SAWADA, Y.; I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, Y. NAKANISHI, H. NISHINDAI & Y. KASAI: Tissue concentration and clinical effect of TA-058 in acute peritonitis. 22 nd Intersci. Conf. Antimicrob. Agents & Chemother. Abstract 630, Oct. 4-6, 1982 (Miami Beach)

STUDIES ON BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) CLINICAL EFFICACY AND TISSUE CONCENTRATION ON INFECTIOUS DISEASES

TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA and JIROH MIKAMI
Department of Surgery, Tenshi General Hospital

EIICHI BEKKI

Department of Internal Medicine, Tenshi General Hospital
(Franciscan Missionaries of Mary)

Sapporo, Japan

Over the past 20 years, the increase in the prevalence of β -lactamase-producing strains of gram-positive and gram-negative bacteria has restricted the usefulness of β -lactam antibiotics. Ticarcillin, a penicillin recently used to serious infection, which inhibits broad spectrum, gram-positive cocci and gram-negative bacilli, including *Pseudomonas aeruginosa*, is hydrolysed by some penicillinase type β -lactamase. When combined with ticarcillin or other β -lactams in a physical mixture, clavulanic acid restores their original activity both *in vitro* and *in vivo*.

BRL 28500, contained TIPC 1.5 g and CVA 0.1 g, for parenteral use was administered by intravenous bolus injection or drip infusion to 15 hospitalized patients with infectious diseases. They were patients with 9 acute peritonitis, 4 cholecystitis and 2 skin and soft tissue infection. They were 5 males and 10 females. BRL 28500 was administered in a dose of 1.6 g twice a day for 4 to 10 days. The clinical response was rated excellent in 4 cases, good in 9 cases, fair in 1 case and poor in 1 case, efficacy rate was 86.7%. No adverse effects were observed.

In 5 cases of them, 2 cases with acute or subacute cholecystitis and 3 cases of acute peritonitis due to appendicitis, BRL 28500 was administered by intravenous bolus injection in a dose of 1.6 g before the operation, and tissue specimens and body fluids samples were taken during the operation. TIPC concentration was determined according to a agar well bioassay method with *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10701 as the test organism. CVA concentration was determined according to a thin cup bioassay method with *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 as the test organism. In the common duct bile, TIPC concentration was 9.45 ± 2.37 $\mu\text{g/ml}$ and CVA was almost trace. In gall bladder bile, TIPC was 8.52 ± 2.96 $\mu\text{g/ml}$, and CVA was almost trace. In gall bladder wall, TIPC was 8.15 ± 3.73 $\mu\text{g/g}$, and CVA was trace. In the purulent ascites, TIPC concentration reached to 669.89 $\mu\text{g/ml}$, and CVA reached to 48.36 $\mu\text{g/ml}$. In infected appendix wall, TIPC concentration was 62.95 ± 46.09 $\mu\text{g/g}$, and CVA concentration was 2.05 ± 1.75 $\mu\text{g/g}$. These levels were almost higher than the MIC against isolated organisms.

Therefore, BRL 28500 appears to be a very useful drug when used for chemotherapy on acute peritonitis, biliary tract infection and skin and soft tissue infectious diseases.