

## 外科領域における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的・臨床的検討

佐藤 毅・岩井重富・高井一光・松下兼昭  
国松正彦・西川 亨・佐藤いづみ・坂部 孝  
日本大学医学部第三外科学教室

$\beta$ -lactamase 阻害剤の clavulanic acid と ticarcillin の注射用配合剤の BRL 28500 について、外科領域における基礎的、臨床的検討を行った。

(1) 抗菌力：外科病巣分離の coagulase(+) *Staphylococcus* spp., coagulase(-) *Staphylococcus* spp., *E. faecalis*, *E. coli*, *C. freundii*, *Klebsiella* spp., *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis* について BRL 28500 および TIPC, TIPC+CVA (2  $\mu$ g/ml), MZPC の最小発育阻止濃度を測定した。この中で特に BRL 28500 は, *B. fragilis* に対し優れた抗菌力を示した。

(2) 腹水中移行：腹水貯溜のみられる腹膜炎患者、胆のう炎患者 9 名について BRL 28500 1.6 g を術前(開腹直前)に one shot 静注し、腹水および腹腔内滲出液中への移行を bioassay 法にて測定した。TIPC, CVA 共に 90 分後に TIPC で 44.1~141.3  $\mu$ g/ml, CVA で 0.8~2.48  $\mu$ g/ml の各濃度を示した。

(3) 胆汁中移行：外胆汁瘻設置患者 2 名に BRL 28500 1.6 g を点滴静注後、30 分、60 分、120 分、240 分における胆汁を採取し、本剤の胆汁中への移行を測定した。2 例ともに投与後 1 時間で最高濃度に達し、TIPC 12.89  $\mu$ g/ml, CVA 0.67  $\mu$ g/ml であった。

(4) 臨床使用成績：胆道感染 5 例、限局性腹膜炎 2 例、菌血症 2 例、創感染 2 例、気管支肺炎 1 例、腹腔内膿瘍 1 例の計 13 例に BRL 28500 を投与し、著効 1、有効 10、無効 2 例の結果を得た。副作用および本剤の影響と思われる臨床検査値異常は 1 例もみられなかった。

BRL 28500 は clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 の割合で配合した注射用抗生物質製剤である (Fig. 1)。CVA は英国ビーチャム社が開発した  $\beta$ -lactamase 阻害剤<sup>1,2)</sup>で、それ自身の抗菌力が弱く、単独では臨床使用することは出来ないが、耐性菌の産生する  $\beta$ -lactamase (特にペニシラーゼ型およびオキシイミノセファロスポリナーゼ型) と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久不活化する。そのため TIPC との併用により TIPC 耐性菌に対しても相乗的に作用して抗菌作用を示すのみならず、*Klebsiella* spp., *P. vulgaris*, *B. fragilis* など、従来 TIPC に感受性のない菌種にまで抗菌スペクトラムが拡大されたと報告されている<sup>3)</sup>。今回、我々は、BRL 28500 の外科領域における基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

### I. 材料および方法

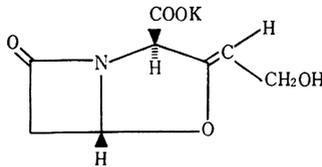
(1) 抗菌力：教室保存の外科病巣分離の coagulase (+) *Staphylococcus* spp. 27 株, coagulase (-) *Staphylococcus* spp. 27 株, *E. faecalis* 24 株, *E. coli* 27 株, *C. freundii* 14 株, *Klebsiella* spp. 27 株, *B. fragilis* 26 株について、BRL 28500 の抗菌力を日本化学療法学会標準

法<sup>4)</sup>に準じて最小発育阻止濃度(以下 MIC)を測定し、あわせて TIPC, TIPC+CVA 2 (TIPC に CVA 2  $\mu$ g/ml を添加したもの) および mezlocillin (MZPC) のそれと比較検討した。接種菌量は原液および 100 倍希釈菌液で行った。

また、*Bacteroides* 属の  $\beta$ -lactamase 産生能に関する検討を教室保存の 78 株を用いて UV 法で行い *B. fragilis* 36 株中 7 株が高度  $\beta$ -lactamase 産生能を示した。これらの株について BRL 28500, TIPC, ampicillin (ABPC), cefazolin (CEZ), cefoxitin (CFX), cefmetazole (CMZ), ceftizoxime (CZX), cefmenoxime (C·MX), cefotaxime (CTX), cefoperazone (CPZ) および latamoxef (LMOX) の各抗生剤の MIC を測定した。

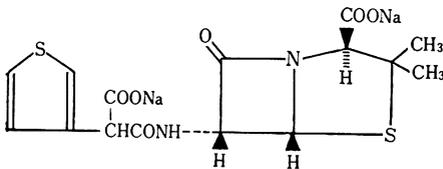
(2) 腹水中移行：腹水貯溜のみられる腹膜炎患者、胆のう炎患者計 9 名に術前 1.6 g の BRL 28500 を one shot 静注後、原則として 30 分、60 分、90 分、120 分の腹水または腹腔内滲出液への移行濃度を 8 mm ペーパーディスク (東洋製作所) に浸し、TIPC および CVA の濃度を測定した。TIPC の濃度測定は *P. aeruginosa* NCTC 10701 を、また CVA は *K. pneumoniae* ATCC

Fig.1 Structural formula of CVA and TIPC



Potassium clavulanate

Molecular formula :  $C_5H_5KNO_4$   
 Molecular weight : 237.25  
 Chemical name : Potassium (2)-(2R,5R)-3-(2-hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylate



Sodium ticarcillin

Molecular formula :  $C_{15}H_{14}N_2Na_2O_6S_2$   
 Molecular weight : 438.38  
 Chemical name : (2S,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

29665 を検定菌とする微生物学的定量法で行った。標準曲線作成および希釈液には、0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 6.5) を使用した。また、これと並行して 30 分後の血清中濃度を測定した標準曲線作成にはヒト血清を用いた。

(3) 胆汁中移行：2例の外胆汁瘻設置患者に本剤 1.6g を 1 時間点滴静注後、経時的に胆汁中濃度を測定した。TIPC の濃度測定は *P. aeruginosa* NCTC 10701 を、また CVA は *K. pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とする微生物学的定量法で行った。標準曲線作成および希釈液には、0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 6.5) を使用した。また、これと並行して 30 分後の血清中濃度も測定した。

なお、上記 2 例の患者の詳細は以下に示す通りである。症例 No.1 は、52 歳男性、肝硬変症および十二指腸悪性腫瘍で閉塞性黄疸をきたしたため、開腹後 T-tube 設置。しかし、肝機能はあまり改善傾向を認めなかった。T-tube よりは 1 日 500~700 ml 程の胆汁排出を認めていた。

症例 No.2 は、66 歳男性、膵頭部癌にて開腹、根治術は施行せず、術前より PTCD 挿入してあったため、特

に肝機能異常は認めず、胆汁も 1 日 300~500 ml 程の排出を認めていた。

(4) 臨床使用成績：昭和 59 年 8 月より 60 年 8 月までに当科を受診した患者 13 名に対し本剤を投与し、その臨床効果、副作用などを検討した。投与方法は本剤 1.6g または 3.2g を 1 日 1~2 回、5~13 日間点滴静注した。疾患は胆道感染 5 例、限局性腹膜炎 2 例、菌血症 2 例、術後創感染 2 例、気管支肺炎 1 例、腹腔内膿瘍 1 例であった。効果判定は、原則として下記の判定基準に従って行なった。すなわち著効とは投与 3 日目までに主要症状のほとんどが消失ないし軽快したもの、有効とは 5 日目までに主要症状の過半数が消失ないし軽快したもの、無効とは、7 日間の投与によっても症状の改善を全くみないか悪化したものとした。

II. 成績

(1) 抗菌力

Fig.2 Sensitivity distribution of isolates coagulase (+) *Staphylococcus* spp. 27 strains ( $\times 1$  dilution)

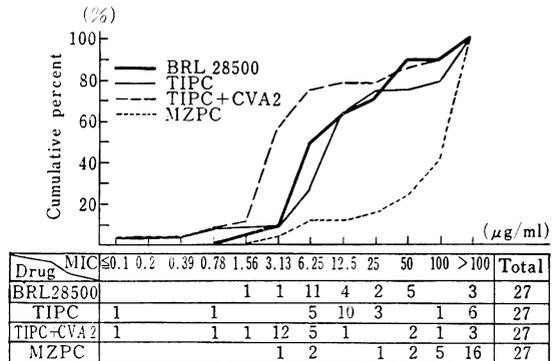
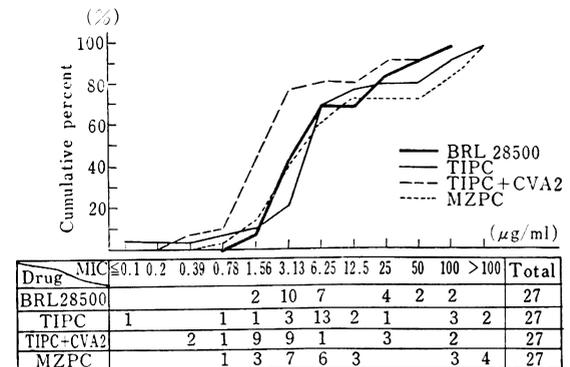


Fig.3 Sensitivity distribution of isolates coagulase (+) *Staphylococcus* spp. 27 strains ( $\times 100$ )



接種菌量は原液接種と100倍希釈菌液接種で行ったが、BRL 28500では各菌ともに強い菌量の影響はなかった。グラフは原液及び100倍希釈を示すが、以下原液接種について述べる、

coagulase (+) *Staphylococcus* spp. 27株ではBRL 28500のMICは1.56~100 µg/ml以上に分布し、peak値は6.25 µg/mlであった。TIPCのpeakは12.5 µg/mlと本剤が1管程すぐれていた。TIPC+CVA2は3.13 µg/mlにpeak値がみられた (Fig. 2, 3)。

coagulase (-) *Staphylococcus* spp. 27株では、0.78~>100 µg/mlに分布し、peak値は6.25 µg/mlであった。TIPC単独では広範囲に分布し、特にpeak値はみられなかった (Fig. 4, 5)。

*E. faecalis* 24株においては、原液接種、希釈菌液接種とも本剤はすべて25 µg/ml以上に分布し、またTIPC+CVA2においても同様であった (Fig. 6, 7)。

Fig. 4 Sensitivity distribution of isolates coagulase (-) *Staphylococcus* spp. 27 strains (×1 dilution)

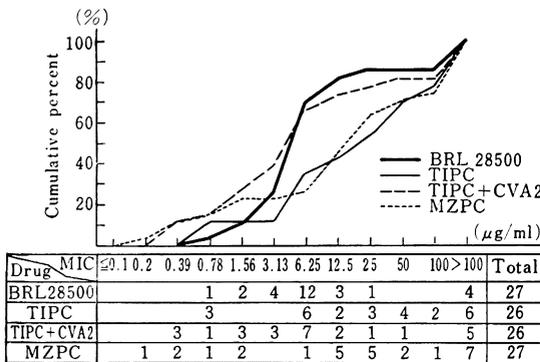
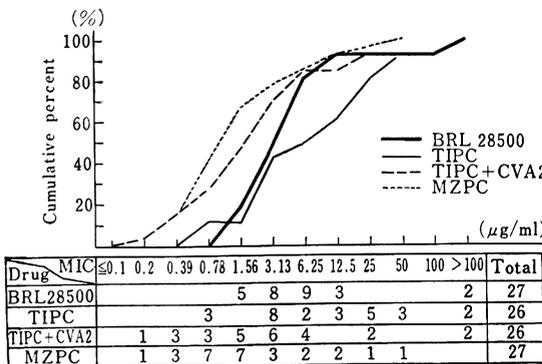


Fig. 5 Sensitivity distribution of isolates coagulase (-) *Staphylococcus* spp. 27 strains (×100)



*E. coli* 27株では1.56~>100 µg/mlに分布し、TIPC単独、MZPCに比べ>100 µg/mlの株はるかに少なく、また希釈菌液では>100 µg/mlの株はなかった (Fig. 8, 9)。

*Klebsiella* spp. 27株では12.5~>100 µg/mlに分布

Fig. 6 Sensitivity distribution of isolates *E. faecalis* 24 strains (×1 dilution)

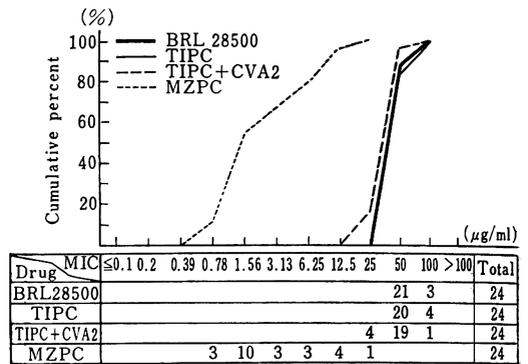


Fig. 7 Sensitivity distribution of isolates *E. faecalis* 24 strains (×100)

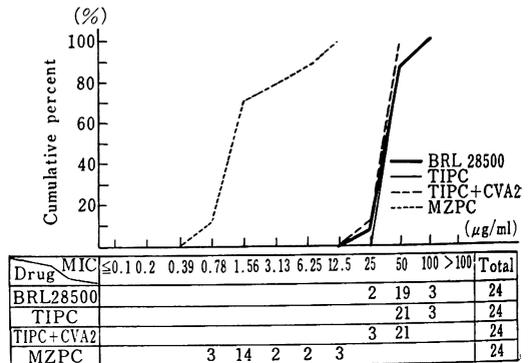
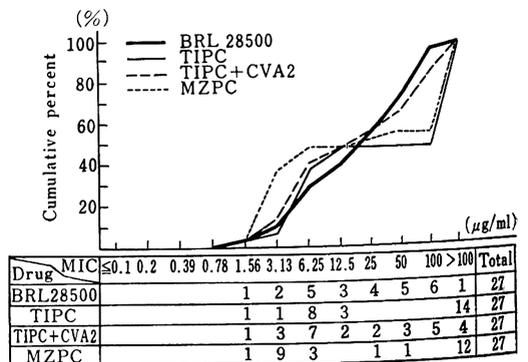


Fig. 8 Sensitivity distribution of isolates *E. coli* 27 strains (×1 dilution)



し、peak 値は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。しかし、TIPC 単独および MZPC ではすべての株は 100  $\mu\text{g/ml}$  以上であり、本剤がはるかにすぐれていた (Fig. 10, 11)。

Fig. 9 Sensitivity distribution of isolates *E. coli* 27 strains ( $\times 100$ )

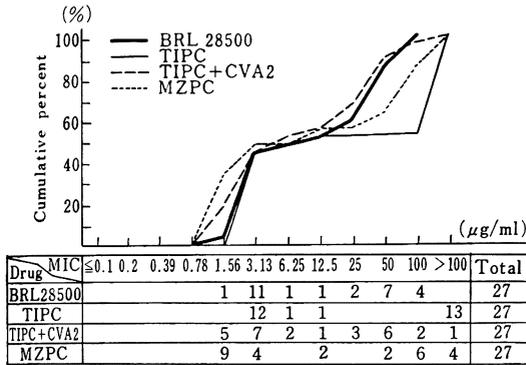


Fig. 10 Sensitivity distribution of isolates *Klebsiella* spp. 27 strains ( $\times 1$  dilution)

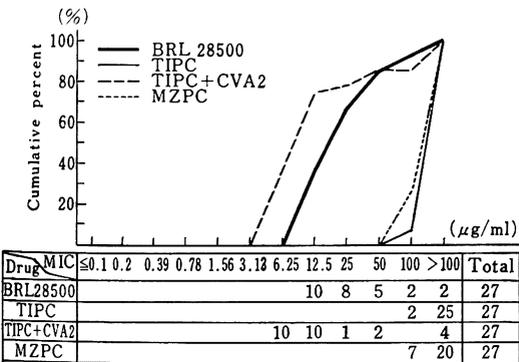
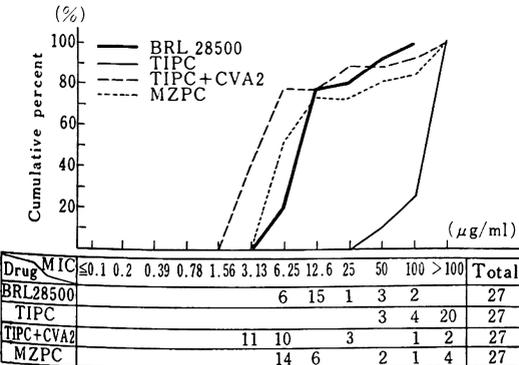


Fig. 11 Sensitivity distribution of isolates *Klebsiella* spp. 27 strains ( $\times 100$ )



*P. aeruginosa* 27 株では本剤および TIPC+CVA 2 も 25  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布し、また >100  $\mu\text{g/ml}$  の株もかなりみられた。しかし、接種菌量の影響が強く出ており、

Fig. 12 Sensitivity distribution of isolates *P. aeruginosa* 27 strains ( $\times 1$  dilution)

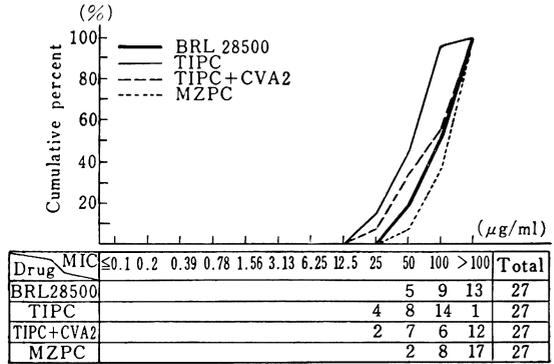


Fig. 13 Sensitivity distribution of isolates *P. aeruginosa* 27 strains ( $\times 100$ )

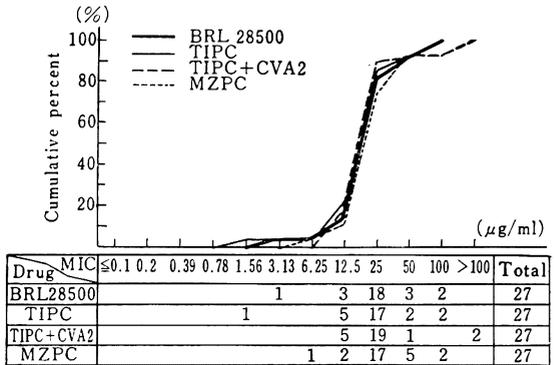
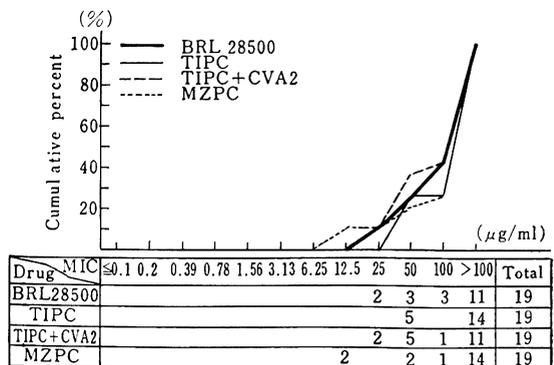


Fig. 14 Sensitivity distribution of isolates *S. marcescens* 19 strains ( $\times 1$  dilution)



希釈菌液では >100 µg/ml の株はなかった (Fig. 12, 13)。

*S. marcescens* 19 株では本剤はすべて 25 µg/ml 以上に分布していた。また、TIPC+CVA2 でも同様であった

Fig. 15 Sensitivity distribution of isolates *S. marcescens* 19 strains (×100)

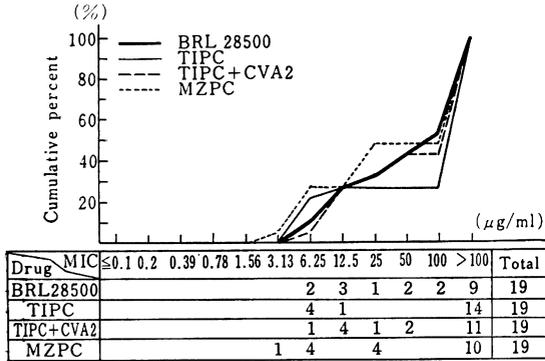


Fig. 16 Sensitivity distribution of isolates *E. cloacae* 21 strains (×1 dilution)

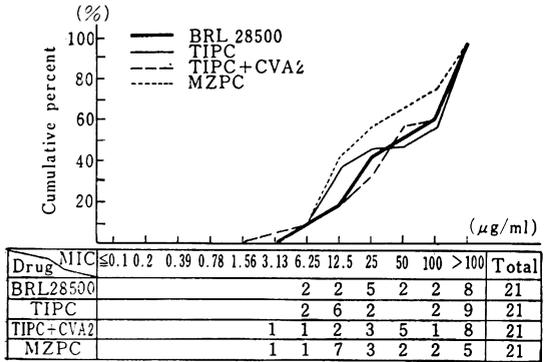


Fig. 17 Sensitivity distribution of isolates *E. cloacae* 21 strains (×100)

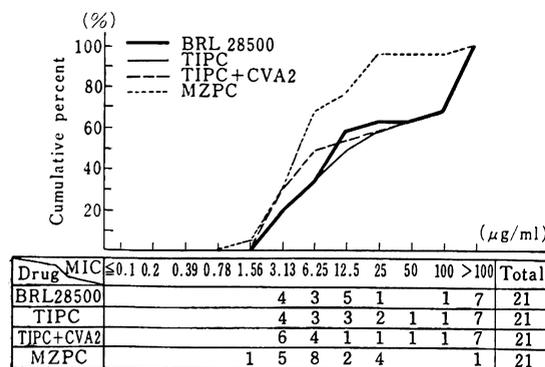


Fig. 18 Sensitivity distribution of isolates *Citrobacter freundii* 14 strains (×1 dilution)

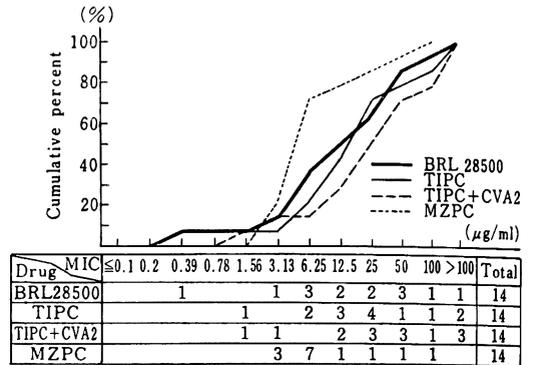


Fig. 19 Sensitivity distribution of isolates *Citrobacter freundii* 14 strains (×100)

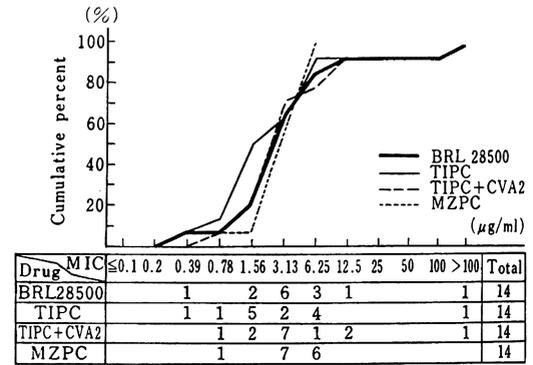


Fig. 20 Sensitivity distribution of isolates *B. fragilis* 26 strains (×1 dilution)

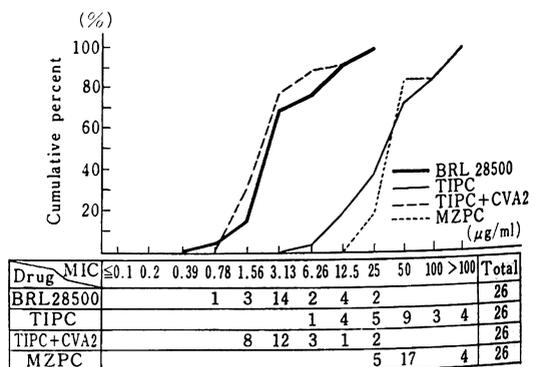
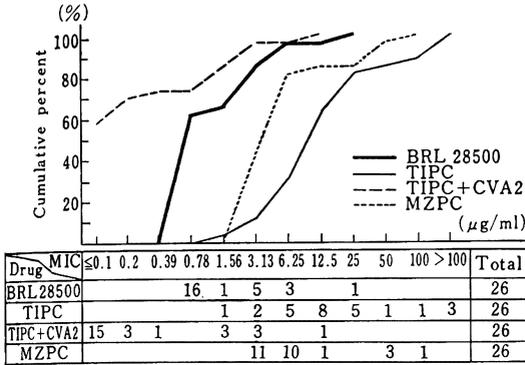


Fig. 21 Sensitivity distribution of isolates *B. fragilis* 26 strains (×100)



(Fig. 14, 15)。

*E. cloacae* 21 株では、6.25~>100 μg/ml に分布した。TIPC+CVA 2 でもほぼ同様の分布であった (Fig. 16, 17)。

*C. freundii* 14 株では、0.39~>100 μg/ml と広く分布した。希釈菌液では、>100 μg/ml の 1 株を除き他はすべて 12.5 μg/ml 以下に分布し、peak 値も 3.13 μg/ml

であった (Fig. 18, 19)。

*B. fragilis* 26 株では、本剤は非常に良好な抗菌力<sup>5,6)</sup>を示した。分布は 0.78~25 μg/ml であるが、3.13 μg/ml に peak 値を示し、希釈菌液では 0.78 μg/ml に peak 値を示している (Fig. 20, 21)。

また、*Bacteroides* 属の β-lactamase 産生能に関する検討を教室保存の 78 株を用いて、UV 法で行った (Table 1)。

*B. fragilis* 36 株中 17 株 (47.2%)、*B. thetaiotaomicron* 15 株中 13 株 (86.7%)、*B. distasonis* 5 株中 2 株 (40.0%)、*Bacteroides* spp. 22 株中 9 株 (40.9%)、全体として 78 株中 41 株 (52.6%) が β-lactamase 産生を示していた。(β-lactamase 活性値 ≥0.1 u./mg/protein を high level, 0.1~>0.01 を low level, <0.01 を not detected とした (Table 2)。さらに、*B. fragilis* 36 株中 7 株が β-lactamase 高度産生株であったので、この 7 株について原液接種での各薬剤 (BRL 28500, TIPC, ABPC, CEZ, CFX, CMZ, CZX, CMX, CTX, CPZ, LMOX) の MIC を測定した (Table 3)。本剤はこの 7 株に対し 12.5 μg/ml ですべて発育阻止した。

(2) 腹水中移行

Table 1 Assay method of β-lactamase

Organisms	→ Incubation in 100ml GAM broth overnight at 37°C
	↓
	Centrifugation at 8,000 r.p.m., 10 min.
	↓
	Washing twice (50 mM PBS. pH 7.0)
	↓
	Sonically disruption (add : 10ml, 50 mM, PBS. pH 7.0)
	↓
	Centrifugation at 13,000 r.p.m., 30 min.
	↓
	Supernatant fluid → UV method (crude enzyme) (100 μM CER as substrate)
	↓
	Protein content qualitative test by Lowry method

Table 2 Percentage of β-lactamase producing strains

	Strains	High level (≥0.1)	Low level (≥0.01~<0.1)	Not detected (<0.01)
<i>B. fragilis</i>	36	7 (19.4%)	10 (27.8%)	19 (52.8%)
<i>B. thetaiotaomicron</i>	15	0	13 (86.7%)	2 (13.3%)
<i>B. distasonis</i>	5	0	2 (40.0%)	3 (60.0%)
<i>Bacteroides</i> sp.	22	4 (18.2%)	5 (22.7%)	13 (59.1%)
Total	78	11 (14.1%)	30 (38.5%)	37 (47.4%)
		41/78 (52.6%)		

Table 3 Resistant levels of *B. fragilis* from surgical field

No.	Sample No. (activity)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ), Inoculum size : $\times 1$ dilution										
		BRL	TIPC	ABPC	CEZ	CFX	CMZ	CZX	CMX	CTX	CPZ	LMOX
1	307(0.28)	6.25	>100	400	>400	6.25	12.5	>400	400	400	>400	12.5
2	308(0.73)	12.5		>400	>400	6.25	12.5	>400	>400	400	>400	12.5
3	313(0.72)	12.5		400	>400	100	50	>400	400	400	>400	12.5
4	362(0.18)	6.25	>100	400	>400	50	6.25	>400	>400	400	>400	6.25
5	365(0.26)	12.5		400	>400	12.5	12.5	>400	400	>400	>400	12.5
6	366(0.42)	12.5		400	>400	12.5	12.5	>400	>400	>400	>400	12.5
7	380(0.31)	12.5	>100	400	>400	12.5	25	>400	>400	>400	>400	12.5

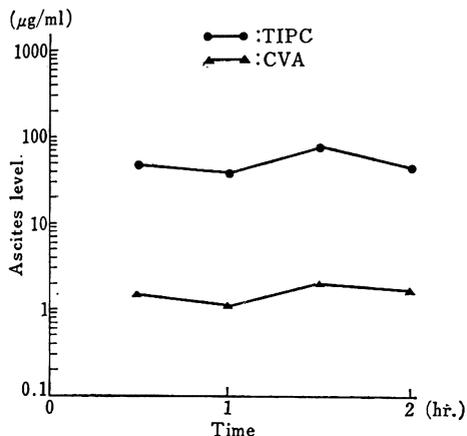
Table 4 Ascites and serum levels of TIPC and CVA after administration of BRL 28500

(1.6g I.V.)

No.	Name (Sex) Case No.	Age B.W.	Drug	Ascites*				Serum*
				30min.	60min.	90min.	120min.	30min.
1	K. I. (M) No. 6	53y 60kg	TIPC	19.5	20.30	48.88		
			CVA	0.45	0.69	2.84		
2	T.K. (M) No. 7	80y 56kg	TIPC	50.8	80.2	44.1	60.4	88.75
			CVA	2.52	2.52	2.46	2.26	4.52
3	K.S. (F) No. 8	69y 51kg	TIPC	63.3	56.6	141.3	27.9	93.96
			CVA	1.5	1.3	0.8	1.1	3.93
4	M.N. (M)	52y 48kg	TIPC	56.19	24.47			
			CVA	2.27	1.32			
5	T.F. (M)	68y 83kg	TIPC	7.4	23.7			42.17
			CVA	0.1	0.6			4.41
6	A.O. (M)	55y 62kg	TIPC	34.7	22.2			31.1
			CVA	0.4	0.2			3.25
7	H.Y. (M)	50y 48kg	TIPC	77.7				45.21
			CVA	2.2				4.67
8	H.M. (F)	55y 53kg	TIPC	67.97				
			CVA	2.48				
9	K.K. (F) No. 13	41y 50kg	TIPC					84.29
			CVA					2.34
Mean ( $\pm$ S.D.)		58y 57kg	TIPC	47.20 $\pm$ 24.56	37.91 $\pm$ 24.81	78.09 $\pm$ 54.79	44.15 $\pm$ 22.98	64.25 $\pm$ 27.69
			CVA	1.49 $\pm$ 1.03	1.11 $\pm$ 0.82	2.03 $\pm$ 1.08	1.68 $\pm$ 0.82	3.85 $\pm$ 0.90

\*  $\mu\text{g/ml}$

Fig. 22 Mean ascites levels of TIPC and CVA after administration of BRL 28500 1.6g (I. V., n=9)



腹水中または腹腔内滲出液中の TIPC, CVA 濃度を測定した。30 分後 (n=8) の腹水・腹腔内滲出液中濃度は TIPC が 47.20 µg/ml, CVA が 1.49 µg/ml, 60 分後 (n=6) は TIPC が 37.91 µg/ml, CVA が 1.11 µg/ml, 90 分後 (n=3) は TIPC が 78.09 µg/ml, CVA が 2.03 µg/ml, 120 分後は (n=2) TIPC が 44.15 µg/ml, CVA が 1.68 µg/ml であった。30 分後の血清中濃度 (n=6) は TIPC が 64.25 µg/ml, CVA が 3.85 µg/ml であった。なお, 検体 No.1 は腹膜炎患者 (症例 No. 6) であり, 腹水中に *S. durans* が検出された症例であった (Table 4, Fig. 22)。

(3) 胆汁中移行

2例に BRL 28500 を 1.6 g 1 時間点滴静注し, 胆汁中移行を検討した。いずれも外胆汁瘻設置症例である。

30 分後の平均濃度は TIPC が 9.78 µg/ml, CVA が 0.64 µg/ml, 60 分後は TIPC が 12.89 µg/ml, CVA が 0.67 µg/ml, 120 分後 TIPC が 8.19 µg/ml, CVA が 0.56 µg/ml, 240 分後 TIPC が 0.9 µg/ml, CVA が 0.09 µg/ml の濃度移行であった (Table 5)。

(4) 臨床使用成績

外科領域感染症 13 例に BRL 28500 を使用した (Table 6)。

分離菌として, *E. cloacae* 2 株, *E. coli*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *S. durans*,  $\alpha$ -*Streptococcus*, *Klebsiella* sp. *S. haemolyticus*, *Corynebacterium* sp. 各 1 株の計 10 株を臨床分離した。先に述べた効果判定基準に従って臨床効果を見ると, 著効 1 例, 有効 10 例, 無効 2 例で有効率 84.6% (11/13) であった。細菌学的効果に関し, 13 例中 7 例に何等かの病原菌が検出され, 1 例消失, 1 例不変, 1 例菌交代, 4 例不明の結果であった。消失率は 33% (1/3) であった。

本剤の投与に関係あると思われる副作用および臨床検査値異常はみられなかった (Table 7)。

なお, 臨床検査値異常がみられた Case 2 (GOT, ビリルビン上昇), Case 7 (GOT, GPT 上昇) およびその他の異常も全て原疾患のためと思われた。

III. 考 察

近年, 各種の抗生剤使用により耐性菌の増加傾向がみられ, また, 特に嫌気性菌が関与していると思われる外科領域疾患が増加している<sup>7)</sup>。その結果,  $\beta$ -lactam 系薬剤に対して  $\beta$ -lactamase の関与が重要視されている。CVA はそれ自体の抗菌力は弱く, 抗生剤として単独で用いられることはないが,  $\beta$ -lactamase のうち, 特にペニシラーゼ型とオキシイミノセファロスポリナーゼ型

Table 5 Bile levels of TIPC and CVA after administration of BRL 28500 (1.6g D.I.V.)

No.	Name (Sex)	Age B.W.	Drug	Bile			
				30min.	60min.	120min.	240min.
1	A.T.** (M)	52 66kg	TIPC	<0.78	13.14	6.00	<0.78
			CVA	<0.078	0.85	0.52	<0.078
2	N.K. (M)	66 43kg	TIPC	19.55	12.63	10.37	1.80
			CVA	1.28	0.48	0.60	0.17
Mean		59 55kg	TIPC	9.78	12.89	8.19	0.9
			CVA	0.64	0.67	0.56	0.09

\* µg/ml

\*\* : Same patient as No.12 in Table 6.

Table 6 Clinical summary of cases treated with BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )						$\beta$ -lac- tamase	Treatment		Clinical effect	Bacteri- ological effect	Side effect	Remarks	Organisms (After treatment)
				BRL 28500 10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	TIPC 10 <sup>6</sup>	TIPC 10 <sup>8</sup>	TIPC+CVA2 10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>		Daily dose (g $\times$ times)	Days					
1 Y.W.	32 M	Localized peritonitis (Acute appendicitis)	<i>E. coli</i>								1.6 $\times$ 2	6	17.6 D.I.	Unknown	(-)		
2 K.S.	64 M	Bacteremia (Stomach cancer Liver cirrhosis)									3.2 $\times$ 2	9	57.6 D.I.	Unknown	(-)		
3 S.K.	52 M	Bronchopneumonia (Liver cirrhosis, Esophageal varice)									3.2 $\times$ 2	5	32.0 D.I.	Unknown	(-)		
4 H.K.	38 M	Cholangitis (Biliary tract cancer)	<i>S. aureus</i>								1.6 $\times$ 2	10	30.4 D.I.	Replaced	(-)	LMOX (Poor)	GNR
5 M.K.	36 M	Bacteremia (Esophageal perforation)									3.2 $\times$ 2	9	57.6 D.I.	Unchanged	(-)	6315-S (Poor)	
6 K.I.	53 M	Intraperitoneal abscess (Post ope. of cholecystectomy)	<i>E. faecalis</i> <i>S. durans</i>	50	25	50	25	50	25	-	1.6 $\times$ 2	10	30.4 D.I.	Eradicated	(-)		
7 T.K.	80 M	Cholecystitis (Cholelithiasis)	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i> <i>E. cloacae</i>								1.6 $\times$ 1 1.6 $\times$ 2	1 7	24.0 D.I.	Unchanged	(-)		<i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i>
8 K.S.	69 F	Cholecystitis (Cholelithiasis)	<i>Klebsiella</i> sp.								1.6 $\times$ 2	8	26.8 D.I.	Unknown	(-)		
9 Y.N.	60 F	Cholecystitis (Cholelithiasis)									1.6 $\times$ 2	6	19.2 D.I.	Unknown	(-)	PIPC (Poor)	
10 Y.M.	76 M	Postoperative wound infection (Post ope. of stomach cancer)									1.6 $\times$ 2	10	32.0 D.I.	Unknown	(-)		
11 K.S.	53 M	Postoperative wound infection (Post ope. of esophageal cancer)									1.6 $\times$ 2	6	19.2 D.I.	Unknown	(-)	CMZ (Poor)	
12 A.T.	52 M	Cholecystitis (Liver cirrhosis, Cholelithiasis)	<i>E. cloacae</i>								1.6 $\times$ 2	13	41.6 D.I.	Unknown	(-)		
13 K.K.	41 F	Localized peritonitis (Acute appendicitis)	<i>S. haemolyticus</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	1.56 1.56	1.56 1.56	1.56 1.56	1.56 $\geq 0.1$	1.56 $\geq 0.1$	1.56 $\geq 0.1$	- -	1.6 $\times$ 2	6	19.2 D.I.	Unknown	(-)		

Table 7 Laboratory findings of BRL28500

Case No. Name	Hemanalysis										Liver function							ESR (1h)	CRP	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L		
	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Baso. (%)	Eosino. (%)	Stab. (%)	Seg. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Plate. ( $\times 10^4$ )	GOT	GPT	Al-P (mg/dl)	T-Bil. (mg/dl)	Bil.(d) (mg/dl)	Bil.(l) (mg/dl)									
1 B	516	15.6	46.3	15,000							30.7	24	31	15.9	0.99	0.39	0.60	22.6	1.60	2+			142	4.70	106	
Y.W. A	492	14.8	43.5	6,700							33.5	47	11	127	0.66	0.49	0.17	9.7	0.60	2+			134	5.00	106	
2 B	369	12.5	36.5	5,400	1.0	17.0	13.0	36.0	32.0	1.0	13.6	72	34	218	1.95	0.98	0.97	10.6	0.90	-			138	4.60	106	
K.S. A	330	11.2	33.3	10,100	2.0	1.0	10.0	6.0	74.0	7.0	13.8	38	28	145	1.03	0.55	0.48	22.6	1.00	±			145	3.60	110	
3 B	347	10.4	32.1	13,300							17.0	36	23	172	1.41	0.67	0.74	20.3	0.90	-			139	4.30	107	
S.K. A	299	9.1	27.4	8,700								69	37	639	8.28	6.82	1.46			6+						
4 B	319	9.9	29.7	22,200								31	21	589	7.04	6.05	0.99			6+			130	3.90	93	
H.K. A	269	8.3	24.7	22,200							23.5	57	110	247	0.62	0.33	0.29	28.4	0.90				132	4.10	102	
5 B	226	7.0	20.4	6,900	1.0	0	6.0	69.0	22.0	2.0	14.4	39	45	5.3	0.50	0.20	0.30	12.0	0.90	4+			140	5.70	96	
M.K. A	317	9.4	28.1	8,200							(14.9)	36	38	5.5	0.20	0.10	0.10	13.0	0.90	3+			142	3.90	103	
6 B	353	11.4	35.0	11,100	4.0	0	27.0	51.0	12.0	6.0	7.6	15	6	5.2	0.80	0.30	0.50	17.0	1.20	2+			137	3.80	99	
K.I. A	388	11.8	37.3	7,700	2.0	1.0	33.0	25.0	86.0	3.0	9.5	81	68	8.7	0.50	0.20	0.30	30.8	0.60	±			134	4.90	97	
7 B	344	11.2	32.9	5,200	2.0	4.0	13.0	22.0	55.0	4.0	10.9	12	7	11.3	0.40	0.10	0.30	14.0	0.70	-			42	3.90	104	
T.K. A	312	10.0	29.4	7,100	1.0	2.0	28.0	38.0	27.0	4.0	35.5	47	37	8.3	0.40	0.10	0.30	13.0	0.70	-			20	3.80	105	
8 B	383	11.9	36.4	5,300	1	2	17.0	42.0	32.0	6.0	18.5	60	34	7.0	1.30	0.50	0.80	17.0	0.80	6+			66	3.20	104	
K.S. A	380	11.7	35.2	4,000	1	2	26.0	29.0	39.0	3.0	21.8	(16)	(14)	(8.1)	(0.50)	(0.20)	(0.30)	(12.0)	(0.70)	(2+)			(75)	(3.10)	(100)	
9 B	389	11.2	35.4	15,900	1	0	37.5	47.5	7.0	7.0	29.9	10	5	9.6	0.50	0.20	0.30	1.3	1.00	6+			135	4.30	98	
Y.N. A	310	9.3	27.5	5,000	3	5	32.0	26.0	23.0	11.0	35.2	11	5	6.7	0.30	0.10	0.20	1.2	0.80	(5+)			(70)	(3.40)	(99)	
10 B	354	10.7	33.0	22,200	0	0	30.5	60.5	3.5	5.5	27.3	156	150	9.4	0.60	0.30	0.30	23.0	0.90	4+			139	4.60	98	
Y.M. A	305	9.2	28.7	8,600	1	0	29.0	58.0	7.0	5.0	15.3	39	66	13.3	0.30	0.10	0.20	20.0	1.00	(2+)			(37)	(4.80)	(95)	
11 B	379	11.3	34.2	5,500	1.0	2.0	30.0	52.0	8.0	7.0	16.0	172	53	9.1	2.33	1.48	0.85	22.0	0.60	4+			133	4.70	100	
K.S. A	373	11.2	34.7	4,700	2.0	2.0	18.0	39.0	23.0	16.0	35.1	(80)	(44)	(8.4)	(1.96)	(1.40)	(0.56)	(55.0)	(1.30)	(2+)			(131)	(4.80)	(95)	
12 B	253	7.8	23.6	5,700	0.5	2.5	23.5	58.5	10.5	4.5	5.9	22.5	53	9.1	2.33	1.48	0.85	22.0	0.60	±			133	4.70	100	
A.T. A	(202)	(6.4)	(19.4)	(6,600)	(0.5)	(1.0)	(41.5)	(45.0)	(5.5)	(6.5)	(6.0)												(134)	(4.50)	(105)	
13 B	455	13.5	41.6	11,300							22.5															
K.K. A	(431)	(12.8)	(38.4)	(50,000)	(1.0)	(2.0)	(34.0)	(21.0)	(27.0)	(15.0)	(24.4)															

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

を強く阻害することが知られている。

今回、外科領域感染症において、TIPC と CVA の配合剤である BRL 28500 の有効性と安全性を検討した。

抗菌力に関しては、coagulase (+), *Staphylococcus* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *B. fragilis* に対して BRL 28500 は明らかに優れた抗菌力を示している。特に *B. fragilis* の  $\beta$ -lactamase 産生菌に対する抗菌力が優れていたことは、CVA を配合することによって TIPC の抗菌力が相乗的に増加したことを示している。*in vitro* の本剤の有用性は明らかになったと考えられる。

次に、*in vivo* における本剤の腹水・腹膜内滲出液および胆汁中移行について臨床的検討を行った。腹水および腹腔内滲出液中へは 1.6 g one shot 静注で十分な本剤の移行がみられている。また、胆汁中にも 30 分ですでに薬剤の移行がみられ、60~120 分の間に最高濃度に達するものと判断できる。

次に、臨床効果についてみると、13 例中著効 1 例、有効 10 例、無効 2 例で有効率は 84.6% (11/13) であった。細菌学的効果については、13 例中 7 例に菌出現がみられ、消失率は 33% (1/3) と低かったが、これは対象患者が比較的重症であったことと、検討症例を多くし  $\beta$ -lactamase 産生菌症例、特に  $\beta$ -lactamase 産生の嫌気性菌症例について検討を加えれば、本剤の細菌学的効果もより正確に報告できたと考えられる。副作用に関しては、本剤の投与に関係あると考えられる症状の出現および臨床検査値異常は 1 例もみられなかった。

以上の結果より、BRL 28500 は外科領域において将来有用性の高い薬剤になるものと考えられる。

#### 文 献

- 1) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11(5): 852~857, 1977
- 2) NEU, H. C. & K. P. FU: Clavulanic acid, a novel inhibitor of  $\beta$ -lactamase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14(5): 650~655, 1978
- 3) VAN LANDUYT, H. W.: B. DENOLF & A. LANBERT: Comparative activity of ticarcillin and ticarcillin plus clavulanic acid against  $\beta$ -lactamase producing clinical isolates. *Proceeding of the 12 th International Congress of Chemotherapy, Vol. 1: 767~770, 1981*
- 4) 日本化学療法学会 MIC 測定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 5) 上野一恵, 渡辺邦友, 磯野美登利, 小林とよ子, 丸井利軌: 嫌気性菌に対する  $\beta$ -lactam 系抗生物質の抗菌作用に及ぼす Clavulanic acid の *in vitro* 併用効果. *Chemotherapy* 30 (S-2): 30~38, 1982
- 6) 鈴木祥二郎, 上野一恵監修: 臨床嫌気性菌マニュアル. ニッスイライブラリー No. 6, 日本製薬 k. k., 1979
- 7) 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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BRL 28500  
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)  
IN THE SURGICAL FIELD

TAKESHI SATO, SHIGETOMI IWAI, KAZUMITSU TAKAI,  
KANEAKI MATSUSHITA, MASAHIKO KUNIMATSU, TOHRU NISHIKAWA,  
IZUMI SATO and TAKASHI SAKABE  
The Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

Fundamental and clinical studies on BRL 28500 a formulation of ticarcillin (TIPC) with clavulanic acid (CVA) have been carried out in the surgical field and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity

The antibacterial activities of BRL 28500, TIPC, TIPC+CVA (2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) and mezlocillin against 27 strains of coagulase (+) *Staphylococcus* spp., 27 coagulase (-) *Staphylococcus* spp., 24 *E. faecalis*, 27 *E. coli*, 27 *Klebsiella* spp., 27 *P. aeruginosa*, 19 *S. marcescens*, 21 *E. cloacae*, 14 *Citrobacter freundii* and 26 *B. fragilis* isolated from surgical specimens, was examined. BRL 28500 showed superior activity against coagulase (+) *Staphylococcus* spp., and *B. fragilis* including  $\beta$ -lactamase producing strains.

2) Ascites and Serum levels

Ascites and serum levels of TIPC and CVA were determined after one shot injection of 1.6 g BRL 28500 to 9 patients with peritonitis or cholecystitis by using paper disk. Levels were monitored at 30, 60, 90, 120 minutes after administration. Peak ascites levels were 78.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  for TIPC and 2.03  $\mu\text{g}/\text{ml}$  for CVA at 90 minutes. Serum levels 30 minutes after injection were 64.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  TIPC and 3.85  $\mu\text{g}/\text{ml}$  CVA.

3) Bile Levels

Bile levels of TIPC and CVA were assayed after drip infusion of 1.6 g BRL 28500 to two patients fitted with T-tubes for bile excretion. Bile levels showed levels of 12.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$  for TIPC and 0.67  $\mu\text{g}/\text{ml}$  for CVA.

4) Clinical Studies

BRL 28500 1.6 g b. i. d. was administered to 13 patients, comprising 5 with cholangitis, 2 with localized peritonitis, 2 with bacteremia, 2 with postoperative wound infection, 1 with bronchopneumonia and 1 with intraperitoneal abscess. The clinical results were evaluated as excellent in 1 case, good in 10, and poor in 2. No side effects or abnormal laboratory findings were observed.