

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

横山 勲・花谷勇治・新井健之・斎藤敏明

川崎市立川崎病院外科

BRL 28500 はビーチャム社が開発した clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の比率で配合した注射用抗生物質製剤である。このたび BRL 28500 の胆汁内移行及び乳癌術後創内浸出液中への経時的移行濃度測定を行い、併せてその臨床的効果と安全性を検討し、以下の成績を得た。

血清及び胆汁中ピーク濃度は TIPC 3.0 g 点滴群では血清 $113.0 \pm 29.0 \mu\text{g/ml}$ 、胆汁 $52.9 \pm 45.3 \mu\text{g/ml}$ で、投与からピークにまで要した時間は血清で1時間、胆汁で2時間であった。また、BRL 28500 3.2 g 点滴群では TIPC の血清及び胆汁内ピーク濃度は各々 $103.2 \pm 30.4 \mu\text{g/ml}$ 、 $60.6 \pm 25.2 \mu\text{g/ml}$ 、CVA は $4.2 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ 、 $2.0 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ で、TIPC、CVA 共に血清、胆汁中濃度は1時間から2時間にてピークに達した。

創内浸出液中ピーク濃度は、BRL 28500 3.2 g 点滴群において TIPC では血清 $69.9 \pm 12.9 \mu\text{g/ml}$ 、創内浸出液 $31.4 \pm 19.8 \mu\text{g/ml}$ 、CVA では血清 $1.7 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ 、創内浸出液 $0.9 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ であり、血清、創内浸出液は各々1時間、3時間にてピークに達した。

21 症例の各種感染症に対して BRL 28500 を投与しその臨床的効果を検討した。菌の証明されたのは 13 症例 19 株であり、*Pseudomonas* 属 5 株、*Escherichia* 属 6 株、その他 8 株であった。臨床効果は (著効例+有効例)/投与例とすると 52.4% の有効率であった。特に問題となる副作用はなかった。

以上より、BRL 28500 は胆汁、創内浸出液中に良行に移行し、臨床的にも安全でほぼ有効であった。

BRL 28500 は clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 の比率で配合した抗生物質で、 β -lactamase 産生菌に対する有効性が期待される¹⁾。今回、我々は外科的各種感染症に対する有用性を基礎的臨床的に検討した。

I. 胆汁及び創内浸出液移行

1. 対象及び方法

1) 胆汁移行

胆道系手術 (総胆管結石症) 術後 T チューブドレナージ施行患者 4 名を対象とした。対象は全例男性で、肝腎機能障害を認めた症例はなかった。平均年齢は $56 (\pm 5)$ 歳で、平均体重は $55.4 (\pm 4.6)$ kg であった。いずれも術後 2 週間以上経過した時点で検討した。TIPC 3.0 g を注射用蒸留水 100 ml に溶解し 30 分間点滴投与し、経時的に血清及び胆汁を採取した。翌日、BRL 28500 3.2 g を注射用蒸留水 100 ml に溶解し 30 分間点滴投与し、同様に血清及び胆汁を採取した。

2) 創内浸出液移行

乳癌のため根治的乳房切断術を施行した 7 例を対象

とした。対象は全例女性で、肝腎機能障害は認めなかった。平均年齢は $48 (\pm 12)$ 歳で、平均体重は $55.6 (\pm 8.5)$ kg であった。手術後 2 日目の手術創内に挿入留置したドレーンを、小容器を介してポータナー[®]

Fig. 1 Serum and bile concentration of TIPC following administration of TIPC (3.0g) D. I. (0.5 hr.)

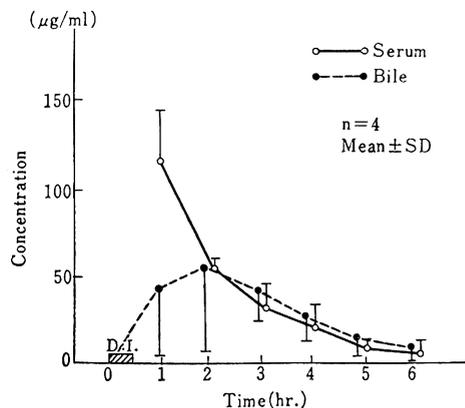


Table 1 Serum and bile concentration of TIPC · CVA following administration of TIPC (3.0g) and BRL 28500 (3.2g) D.I. 30 min.

No.	B.W. (kg)	Age	Sex	Time (hr.)		Serum										Bile					
				Drug ($\mu\text{g/ml}$)	Drug ($\mu\text{g/ml}$)	1	2	3	4	5	6	$T_{1/2}(\beta)$ (hr.)	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6			
1	48.5	56	M	TIPC		120.6	56.0	24.7	14.5	8.0	4.5	1.9	6.0	48.6	43.3	30.3	N.D.	7.8			
				TIPC		99.2	46.9	24.5	14.3	6.4	6.0	1.1	1.7	32.8	36.8	19.5	11.5	5.0			
2	58.0	49	M	CVA		4.6	2.2	1.3	0.9	0.4	0.4	1.3	0.2	1.4	0.9	0.4	0.3	0.2			
				TIPC		95.1	49.4	26.0	16.1	9.6	5.8	1.3	80.9	113.4	69.3	39.3	22.5	12.1			
3	58.0	61	M	TIPC		73.3	39.7	23.8	14.0	8.0	4.5	1.3	101.8	67.0	43.6	28.5	14.6	6.4			
				CVA		3.0	1.8	1.1	0.7	0.4	0.2	1.3	3.7	1.1	0.5	0.3	0.2	0.1			
4	57.0	57	M	TIPC		85.8	N.D.	22.9	13.5	N.D.	5.0	1.2	Trace	3.7	12.6	8.4	7.5	2.1			
				TIPC		94.8	N.D.	28.0	14.2	N.D.	7.4	1.3	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace	
5	57.0	57	M	CVA		5.0	N.D.	1.8	1.1	N.D.	0.5	1.5	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace			
				TIPC		150.6	N.D.	50.0	40.9	N.D.	11.8	1.4	37.3	46.0	54.7	28.5	16.0	14.0			
6	57.0	57	M	TIPC		145.5	N.D.	66.5	40.1	N.D.	18.7	1.7	N.D.	82.0	67.5	51.6	18.2	10.9			
				CVA		4.3	N.D.	1.1	0.7	N.D.	0.2	1.1	N.D.	0.6	0.4	0.2	Trace	Trace			
7	55.4	56	(5)	TIPC		113.0	52.7	30.9	21.3	8.8	6.8	1.2	41.4	52.9	45.0	26.6	15.3	9.0			
				CVA		(29.0)	(4.7)	(12.8)	(13.2)	(1.1)	(3.4)	(37.6)	(45.3)	(24.1)	(13.0)	(7.5)	(5.3)				
8	55.4	56	(5)	TIPC		103.2	43.3	35.7	20.7	7.2	9.1	1.2	51.8	60.6	49.3	26.5	12.8	7.0			
				CVA		(30.4)	(5.1)	(20.6)	(13.0)	(1.1)	(6.5)	(70.8)	(25.2)	(16.1)	(19.0)	(4.8)	(2.6)				
9	55.4	56	(5)	TIPC		4.2	2.0	1.3	0.8	0.4	0.3	1.3	2.0	1.0	0.6	0.4	0.4	0.3			
				CVA		(0.9)	(0.3)	(0.3)	(0.2)	(0.0)	(0.2)	(2.5)	(0.4)	(0.3)	(0.2)	(0.3)					

N.D.: Not done Trace: TIPC < 0.78 $\mu\text{g/ml}$, CVA < 0.08 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 2 Serum and bile concentration of TIPC and CVA following administration of BRL 28500 (3.2 g) D. I. (0.5 hr.)

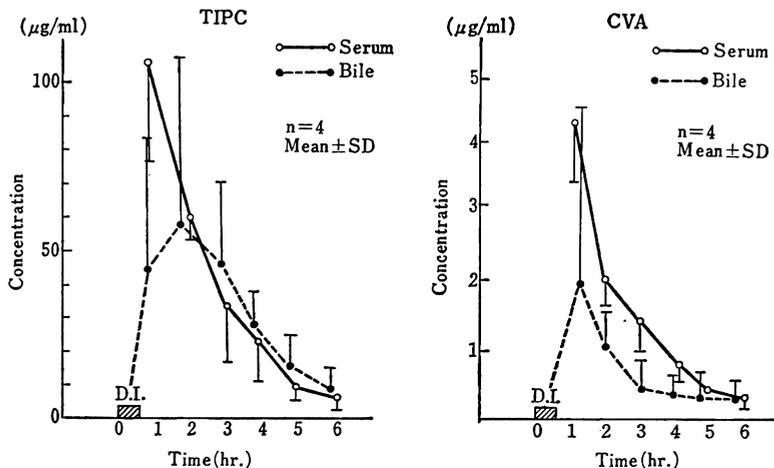
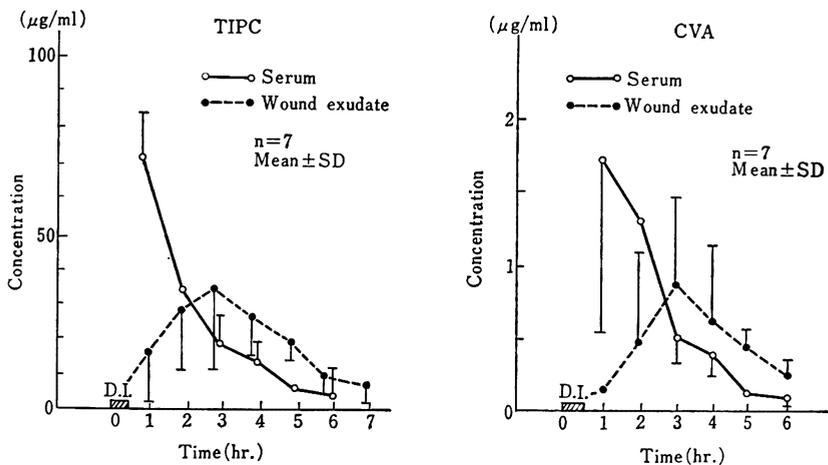


Fig. 3 Serum and wound exudate concentration of TIPC and CVA following administration of BRL 28500 (3.2 g) D. I. (0.5 hr.)



(TERUMO) に接続し、持続吸引した。小容器内に貯留する浸出液を創内浸出液とし、BRL 28500 3.2 g を注射用蒸留水 100 ml に溶解し、30 分間点滴投与後、血清、創内浸出液を経時的に 8 時間採取した。

胆汁、創内浸出液および血清中の CVA と TIPC 濃度は、ビーチャム薬品株式会社にてそれぞれ *K. pneumoniae* ATCC 29665 と *P. aeruginosa* NCTC 10701 を試験菌とする微生物学的検定法²⁾ により測定された。

2. 成績

1) 胆汁移行成績 (Table 1, Fig. 1, Fig. 2)

TIPC 3.0 g 点滴群では投与後 1 時間にて $113.0 \pm 29.0 \mu\text{g/ml}$ とピークに達し、以後漸減し、6 時間後には $6.8 \pm 3.4 \mu\text{g/ml}$ であった。一方、胆汁では 2 時間後に

$52.9 \pm 45.3 \mu\text{g/ml}$ とピークに達し、6 時間後には $9.0 \pm 5.3 \mu\text{g/ml}$ と血清に比しピークに約 1 時間の遅延が認められたが、以後は同様の消退を示した。

BRL 28500 3.2 g 点滴群では TIPC は血清で 1 時間にて $103.2 \pm 30.4 \mu\text{g/ml}$ とピークに達し、胆汁で 2 時間にて $60.6 \pm 25.2 \mu\text{g/ml}$ とピークに達し、6 時間後は $7.0 \pm 2.6 \mu\text{g/ml}$ と低下した。一方、CVA では血清で 1 時間にて $4.2 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ とピークに達し、胆汁では 1 時間に $2.0 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ とピークに達した。いずれもピーク以後は濃度低下は緩徐であった。

薬動学的に TIPC 3.0 g 点滴群で TIPC の血中半減期 ($T_{1/2}(\beta)$) は 1.2 時間であり、本剤 3.2 g 点滴群で TIPC の血中半減期 ($T_{1/2}(\beta)$) は 1.2 時間、CVA 血中

Table 2 Serum and wound exudate* concentration of TIPC and CVA following administration of BRL 28500 (3.2g) D.I. 30 min.

No.	B.W. (kg)	Age	Sex	Time(hr.)		Serum						Wound exudate							
				Drug($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Drug($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1	2	3	4	5	6	$T_{1/2}(\beta)$ (hr.)	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~7
1	57.0	51	F	TIPC	74.8	30.7	14.1	6.1	4.4	2.2	1.0	1.6	28.3	42.1	35.0	24.8	12.4	N.D.	N.D.
				CVA	3.2	1.3	0.6	0.3	0.2	0.1	1.0	0.2	1.7	2.0	1.6	0.8	0.4	N.D.	N.D.
2	56.5	45	F	TIPC	57.2	N.D.	24.4	18.1	N.D.	1.7	1.0	Trace	Trace	15.4	20.1	13.9	17.5	10.3	N.D.
				CVA	2.8	N.D.	0.8	0.6	N.D.	Trace	1.3	Trace	0.4	0.5	0.3	0.5	0.2	N.D.	
3	47.5	38	F	TIPC	70.6	N.D.	22.3	12.0	N.D.	3.0	1.1	Trace	9.2	23.5	17.4	17.3	14.7	12.3	
				CVA	2.5	N.D.	0.6	0.3	N.D.	0.1	1.0	Trace	0.5	1.1	0.8	0.4	0.5	0.3	0.3
4	48.0	30	F	TIPC	54.6	N.D.	6.7	3.5	N.D.	Trace	0.7	Trace	Trace	1.3	9.7	21.4	18.1	15.4	
				CVA	1.3	N.D.	0.2	Trace	N.D.	Trace	—	Trace	Trace	Trace	0.3	0.5	0.5	0.3	N.D.
5	73.0	46	F	TIPC	63.1	N.D.	12.1	6.6	N.D.	1.9	1.0	Trace	30.2	33.1	22.7	14.7	7.1	4.4	
				CVA	0.4	N.D.	Trace	Trace	N.D.	Trace	—	Trace	Trace	Trace	0.1	Trace	Trace	Trace	Trace
6	54.0	64	F	TIPC	77.1	N.D.	20.0	9.8	N.D.	4.2	1.2	Trace	57.3	43.0	27.0	16.9	7.0	5.1	
				CVA	0.4	N.D.	0.1	Trace	N.D.	Trace	—	Trace	Trace	Trace	0.2	0.3	0.1	Trace	Trace
7	53.0	61	F	TIPC	91.9	N.D.	29.9	22.6	N.D.	7.8	1.4	Trace	15.2	61.0	52.1	24.2	18.1	N.D.	
				CVA	1.6	N.D.	0.7	0.4	N.D.	0.1	1.3	Trace	0.2	0.8	0.5	0.4	0.2	0.2	N.D.
Mean (\pm SD)	55.6 (8.5)	48 (12)		TIPC	69.9 (12.9)	30.7	18.5 (8.0)	11.3 (6.9)	4.4	3.5 (2.3)	1.1	15.4 (14.7)	28.0 (18.6)	31.4 (19.8)	26.8 (13.5)	19.1 (4.5)	13.9 (5.1)	10.0 (5.2)	—
				CVA	1.7 (1.1)	1.3	0.5 (0.3)	0.4 (0.1)	0.2 (0.0)	0.1 (0.0)	1.1	0.2 (0.0)	0.6 (0.7)	0.9 (0.7)	0.6 (0.5)	0.5 (0.2)	0.4 (0.1)	0.3 (0.1)	—

N.D.: Not done Trace: TIPC < 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CVA < 0.08 $\mu\text{g}/\text{ml}$

* Wound exudate was obtained from tissue after operation of mammary cancer.

Table 3-1. Clinical summary of cases treated with BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$) or disc				β -lactamase	Treatment			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect	Remarks
				BRL 28500	TIPC	TIPC + CVA2	10 ⁸		10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶				
1 S.A.	69 M	Cholangitis (Bile duct cancer)	<i>X. maltophilia</i>	50	800	400	25	25	1.6 x 2	5	16.0 D.I.	Poor	Replaced	(-)	AZT (Poor) ABPC (Poor)
2 Y.I.	72 M	Cholangitis (Bile duct cancer)	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	3.13 12.5	3.13 50	3.13 50	3.13 3.13	3.13 3.13	3.2 x 2	10	64.0 D.I.	Good	Unchanged	(-)	
3 H.H.	51 F	Mammary abscess (Breast cancer)	No growth						1.6 x 2	9	28.8 D.I.	Fair	Unknown	(-)	CMZ (Poor)
4 H.T.	47 M	Sepsis (Cholangitis, Gastric cancer)	<i>C. perfringens</i>	PIPC disc (#)					1.6 x 3	5	24.0 D.I.	Good	Eradicated	(-)	
5 M.K.	63 M	Sepsis (Cancer of Vater's papilla)	<i>E. cloacae</i>	3.13	1.56	3.13	3.13	3.13	1.6 x 2 1.6 x 4	2 5	38.4 D.I.	Good	Unknown	(-)	
6 K.H.	71 F	Postoperative wound infection (Breast cancer)	<i>Micrococcus</i> sp.	100	50	400	200	100	1.6 x 2	5	16.0 D.I.	Fair	Replaced	(-)	
7 T.U.	70 M	Sepsis (Cancer of Vater's papilla)	<i>E. coli</i>	PUPC disc (#)					1.6 x 2	3	9.6 D.I.	Good	Unknown	(-)	CMZ (Poor)
8 S.N.	56 M	Cholecystitis (Cholelithiasis)	N.D.						1.6 x 2	6	17.6 D.I.	Good	Unknown	(-)	
9 M.K.	41 M	Burns infection	No growth						1.6 x 2	5	16.0 D.I.	Fair	Unknown	(-)	
10 T.K.	41 F	Burns infection	No growth						1.6 x 2	5	16.0 D.I.	Poor	Unknown	(-)	
11 M.Y.	58 F	Subcutaneous abscess (Ulcer after radiation)	<i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i>	1.56 3.13	0.78 1.56	0.78 1.56	1.56 3.13	1.56 3.13	1.6 x 2	13	41.6 D.I.	Good	Replaced	(-)	

Table 3-2 Clinical summary of cases treated with BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$) or disc						β -lactamase	Treatment			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect	Remarks
				BRL 28500		TIPC		TIPC+CVA2			Daily dose (g \times times)	Days	Total (g)				
12 S.N.	56 M	Post operative peritonitis (Cholelithiasis)	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶	—	1.6 \times 2	5	16.0 D.I.	Unchanged	(—)	CMZ (Poor)
				25 3.13	25 3.13	25 3.13	25 3.13	25 3.13	25 3.13								
13 T.O.	49 M	Post operative localized peritonitis (Cholelithiasis)	<i>Pseudomonas</i> sp.	PIPC disc (#)						—	1.6 \times 2	5	16.0 D.I.	Unchanged	(—)		
14 T.O.	60 M	Post operative localized peritonitis (Gastric cancer)	<i>E. coli</i>	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	—	1.6 \times 2	10	32.0 D.I.	Unchanged	(—)	
15 T.A.	33 M	Postoperative wound infection (Sigmoid colon cancer)	<i>P. putrefaciens</i>	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	0.39	0.39	—	1.6 \times 2	5	16.0 D.I.	Replaced	(—)	L-105 (Poor)
16 T.D.	59 F	Cholecystitis	N.D.								1.6 \times 2	6	17.6 D.I.	Unknown	(—)		
17 Y.H.	49 F	Post operative cholecystitis (Gastric cancer)	N.D.								1.6 \times 2	6	19.2 D.I.	Unknown	(—)		
18 M.N.	47 F	Sepsis (Intestinal obstruction)	<i>Micrococcus</i> sp.	PIPC disc (—)							3.2 \times 2	6	35.2 D.I.	Eradicated	(—)		
19 T.S.	61 F	Postoperative wound infection (Intestinal obstruction) (Hepatic failure)	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	25	25	25	25	25	25	25	—	1.6 \times 2	10	32.0 D.I.	Unknown	(—)	
				1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	0.39	0.39							
20 S.K.	67 M	Subcutaneous abscess (Esophageal cancer)	<i>K. oxytoca</i> <i>P. aeruginosa</i>	6.25	6.25	100	3.13	3.13	3.13	3.13	+	1.6 \times 2	5	16.0 D.I.	Unknown	(—)	CMZ (Poor) AMK (Poor)
				12.5	12.5	6.25	25	12.5	12.5								
21 T.M.	78 M	Cholangitis	N.D.								1.6 \times 2	5	16.0 D.I.	Unknown	(—)		

半減期 ($T_{1/2}(\beta)$) は 1.3 時間であった。

TIPC の血清と胆汁のピーク時濃度比は 2.1:1 であり, CVA の同ピーク時濃度比は 2.2:1 とほぼ同様であった。

2) 創内浸出液移行成績 (Table 2, Fig. 3)

BRL 28500 3.2 g 点滴群で TIPC は血清では 1 時間で $69.9 \pm 12.9 \mu\text{g/ml}$ とピークとなり, 6 時間で $3.5 \pm 2.3 \mu\text{g/ml}$ と漸減し創内浸出液では 3 時間で $31.4 \pm 19.8 \mu\text{g/ml}$ とピークに達し, 7 時間後に $10.0 \pm 5.2 \mu\text{g/ml}$ となった。一方, CVA は血清では 1 時間で $1.7 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ とピークに達し, 6 時間で $0.1 \pm 0.0 \mu\text{g/ml}$ となり, 創内浸出液は 3 時間で $0.9 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ とピークになり, 7 時間後には $0.3 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ となった。薬動学的に本剤 3.2 g 点滴群で TIPC 血中半減期 ($T_{1/2}(\beta)$) は 1.1 時間であり, CVA 血中半減期 ($T_{1/2}(\beta)$) は 1.1 時間であった。

また, TIPC の血清と創内浸出液の濃度比は 2.3:1, CVA の血清と創内浸出液の濃度比は 2.0:1 となった。

II. 臨床成績

1. 研究対象並びに研究方法

昭和 59 年 4 月より 60 年 8 月までに川崎市立川崎病

院外科に入院した胆管炎 3 例, 敗血症 4 例, 手術後創感染 3 例, 胆嚢炎 3 例, 熱傷 2 例, 皮下膿瘍 3 例, 腹膜炎 3 例の計 21 例に BRL 28500 を投与し本剤の有効性と安全性についての検討を行った。BRL 28500 の投与対象, 基礎疾患, 起炎菌, MIC 濃度, β -lactamase 産生の有無 (ニトロセフィン法³⁾により判定), 投与量, 臨床効果, 抗菌効果, 副作用等を Table 3 に一括表示した。

対象患者の平均年齢と性別は Table 4 のごとくで, 男性は $57.0 (\pm 13.2)$ 歳, 女性は $54.6 (\pm 8.9)$ 歳で両者では $57.0 (\pm 11.5)$ 歳であった。最少年齢は 33 歳, 最高年齢は 78 歳で男女の性別比は 1.6:1 であった。

BRL 28500 の投与は原則として 1 回量 1.6 g を 5% glucose 200 ml に溶解し 30 分を費して点滴静注した。BRL 28500 投与に先立ち, 皮内反応試験を実施したが, 皮内反応陽性のために BRL 28500 投与が行えなかった患者は存在しなかった。

治療効果の判定に際して, BRL 28500 投与開始後速やかに症状の改善を認め, BRL 28500 投与中止後も症状の再燃をみない場合を著効 (excellent), BRL 28500 投与後明らかに症状の改善を認めた場合を有効 (good), BRL 28500 投与後症状の改善傾向を認めた場合あるいは

Table 4 Age and sex distribution in 21 cases with various infections treated with BRL 28500

Age	≤ 30	31~40	41~50	51~60	61~70	71 \leq	Total	Age
								Mean \pm S.D.
Male	0	1	3	3	4	2	13	57.0 ± 13.2
Female	0	0	3	3	1	1	8	54.6 ± 8.9
Total	0	1	6	6	5	3	21	57.0 ± 11.5

Table 5 Clinical response with BRL 28500 in various infections

Clinical diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Cholangitis	3		2		1	2/3 (66.7)
Sepsis	4		4			4/4 (100.0)
Postoperative wound infections	3			2	1	0/3 (0)
Cholecystitis	3	1	2			3/3 (100.0)
Burnes infection	2			1	1	0/2 (0)
Subcutaneous abscess	3		2	1		2/3 (66.7)
Peritonitis	3			3		0/3
Total	21	1/21 (4.8)	10/21 (47.6)	7/21 (33.3)	3/21 (14.3)	11/21 (52.4)

Table 6 Bacteriological effect of BRL 23500 according to various isolates

	Total	Eradicated	Unchanged	Replaced	Unknown	Eradication rate (%)
<i>X. maltophilia</i>	1(1)			1(1)		1/1
<i>P. mirabilis</i>	1			1		1/1
<i>Pseudomonas sp.</i>	1		1			0/1
<i>P. putrefaciens</i>	1			1		1/1
<i>P. aeruginosa</i>	3		1		2	1/1
<i>E. coli</i>	6		3	1	2	1/4 (25.0)
<i>E. cloacae</i>	1				1	
<i>C. perfringens</i>	1	1				1/1
<i>K. pneumoniae</i>	1(1)		1(1)			0/1
<i>K. oxytoca</i>	1(1)				1(1)	
<i>Micrococcus spp.</i>	2(2)	1(1)		1(1)		2/2
Total	19(5)	2(1)	6(1)	5(2)	6(1)	7/13 (53.8)

(): Resistant organism ($\geq 50 \mu\text{g/ml}$ of MIC to TIPC or resistant to PIPC-sensitivity disc)

BRL 28500 投与によって症状の改善を認めても BRL 28500 投与中止後直ちに症状の再燃を認めた場合をやや有効 (fair), BRL 28500 投与によって症状の改善を認めない場合を無効 (poor) と判定した。

臨床効果の判定と平行して、BRL 28500 投与前後の原因菌の消長に基づいて細菌学的効果を判定した。

一方、BRL 28500 の副作用の有無の検討を目的として、自覚的症状の観察を行うと共に BRL 28500 投与前後の末梢血液像、肝機能、腎機能、出血傾向、その他血清検査等の検索を実施した。

2. 成績

BRL 28500 を投与した 21 例の治療成績は Table 3 および 5 に示したごとくである。著効 1 例、有効 10 例、やや有効 7 例、無効 11 例であった。したがって有効率を (著効例+有効例)/症例数とすると 52.4% であった。細菌学的には Table 6 のごとく *X. maltophilia* 1 例、*P. mirabilis* 1 例、*Pseudomonas sp.* 1 例、*P. putrefaciens* 1 例、*P. aeruginosa* 3 例、*E. coli* 6 例、*E. cloacae* 1 例、*C. perfringens* 1 例、*K. pneumoniae* 1 例、*K. oxytoca* 1 例、*Micrococcus spp.*, 2 例、計 11 種 19 株である。原因菌消失は 2 例、不変 6 例、菌交代 5 例であり、菌消失率は 53.8% で、また TIPC 耐性菌 [MIC $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml) あるいは TIPC disc (-)] 検出症例は 5 例であり、胆管炎の *K. pneumoniae* (No. 2)、敗血症の *Micrococcus sp.* (No. 18)、皮下膿瘍の *K. oxytoca* (No. 20) の 3 例に有効な臨床効果が得られ、その有効率は 60% であった。また、 β -lactamase 産生菌検出症例は 5 例あり、その菌別臨床効果は *K. pneu-*

moniae (No. 2), *E. cloacae* (No. 5) および *K. oxytoca* (No. 20) の 3 例が有効で有効率は 60% であった。

3. 症例 (Table 3, 7)

以下に代表例を 2 例供覧する。

症例 5 M. K. 63 歳、男性

昭和 59 年 5 月 8 日頃より食欲不振となり、某医にて黄疸と指摘され、同月 19 日当院内科受診。同月 21 日より同月 24 日まで入院精査し、閉塞性黄疸にて同月 24 日外科転科。同月 29 日、経皮経肝の胆道ドレナージ (PTC-D) 施行。4 時間後より悪寒戦慄を伴う 39.0°C の発熱あり、直ちに動脈血培養施行と共に BRL 28500 $1.6\text{g} \times 2/1$ 日、5% glucose 200 ml に溶解して点滴静注施行。動脈血より *E. cloacae* が検出され、敗血症と診断した。検出菌は TIPC に対して MIC $3.13 \mu\text{g/ml}$ (10^8 , 10^8 cells/ml) で、 β -lactamase 産生菌であった。投与開始後 3 日目にて解熱し、投与 6 日目にて諸症状の消失が認められた。血液検査にて白血球数は $23,800/\text{mm}^3$ から $9,000/\text{mm}^3$ へと減少するも、血沈 1 時間値は 56 mm から 84 mm と増加し、CRP も 5(+) から 5(+) と不変のため有効と判定した。

症例 11 M. Y. 58 歳、女性

昭和 59 年 5 月 7 日、乳癌手術後、難治性放射線潰瘍にて某大学形成外科にて遊離広背筋皮弁移植術を施行された。入院中に創感染が生じ、再度難治性潰瘍手術部が瘻孔化し排膿。居住地の関係で、同年 6 月 13 日、当院外科へ転院し加療。膿より *E. coli* が検出され、TIPC に対して MIC $1.56 \mu\text{g/ml}$ (10^8 , 10^8 cells/ml) であり、 β -lactamase の産生はなかった。また、*P. mirabilis* も

Table 7-1 Laboratory findings of BRL 28500

Case No. Name		Hemanalysis												
		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Stab. (%)	Seg. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Plate. ($\times 10^4$)	Prot. T (Sec.)
1 S.A.	B	264	8.9	25.9	7,200	0.0	1.0	67.0	6.0	61.0	28.0	4.0	14.1	(11.9)
	A	178	6.4	18.5	10,700	0.0	0.0	78.0	6.0	72.0	15.0	7.0	9.9	
2 Y.I.	B	316	10.6	31.9	8,900								7.9	14.3
	A	335	11.3	33.7	3,600	0.0	1.0	66.0	5.0	61.0	29.0	4.0	12.0	12.4
3 H.H.	B	418	10.3	32.2	7,000	0.0	0.0	62.0	5.0	57.0	32.0	5.0	34.6	12.4
	A	396	6.4	30.9	6,400	0.0	0.0	67.0	4.0	63.0	27.0	5.0	39.0	
4 H.T.	B	340	12.3	37.8	16,600	0.0	0.0	79.0	5.0	72.0	21.0	0.0	14.0	11.9
	A	338	12.0	36.6	5,500	0.0	0.0	54.0	3.0	51.0	40.0	6.0	17.2	11.9
5 M.K.	B	382	11.3	34.8	6,800	0.0	1.0	71.0	4.0	67.0	21.0	7.0	36.9	11.4
	A	383	11.1	33.7	9,000	0.0	2.0	65.0	6.0	59.0	31.0	2.0	34.4	
6 K.H.	B	337	10.7	32.0	6,600	0.0	0.0	65.0	3.0	62.0	32.0	3.0	19.7	10.8
	A	(306)	(9.7)	(29.0)	(8,100)	(0.0)	(0.0)	(67.0)	(4.0)	(63.0)	(27.0)	(4.0)	(47.8)	(12.4)
7 T.U.	B	389	11.9	36.3	4,700	0.0	0.0	51.0	5.0	46.0	36.0	8.0	20.4	11.4
	A	475	14.6	44.1	9,800	0.0	0.0	52.0			18.0	5.0	15.9	
8 S.N.	B	460	15.4	47.2	6,900	0.0	0.0	67.0	4.0	63.0	26.0	7.0	18.9	10.8
	A	385	13.1	38.6	4,100	0.0	0.0	62.0	4.0	58.0	29.0	8.0	49.7	12.4
9 M.K.	B	492	16.7	50.4	8,900	0.0	0.0	64.0	5.0	59.0	30.0	5.0	22.1	11.9
	A	478	15.8	48.3	7,600	0.0	0.0	60.0	4.0	56.0	36.0	4.0	22.6	10.4
10 T.K.	B	454	14.7	44.5	9,200	0.0	0.0	58.0	3.0	56.0	35.0	6.0	19.5	12.2
	A	464	15.1	45.0	6,400	0.0	0.0	65.0	6.0	59.0	31.0	4.0	24.6	10.5
11 M.Y.	B	399	10.1	32.1	7,800	0.0	0.0	76.0	5.0	71.0	21.0	3.0	48.5	
	A	454	11.5	36.3	7,400	0.0	1.0	60.0	4.0	56.0	36.0	3.0	44.6	
12 S.N.	B	389	12.9	39.1	6,800	0.0	0.0	64.0	6.0	58.0	31.0	5.0	36.1	12.4
	A	444	12.8	42.7	4,200	0.0	0.0	58.0	7.0	51.0	37.0	5.0	30.5	11.8
13 T.O.	B	430	12.2	38.5	15,500								25.7	10.9
	A	438	12.5	38.6	8,900	1.0	1.0	69.0	2.0	67.0	26.0	5.0	71.1	11.3
14 T.O.	B	379	11.5	35.7	9,900	0.0	3.0	62.0	2.0	60.0	31.0	4.0	55.3	11.3
	A	393	12.3	37.0	9,300	0.0	(2.0)	74.0	5.0	69.0	21.0	5.0	52.6	11.3
15 T.A.	B	349	28.6	9.4	8,800	0.0	0.0	66.0	5.0	61.0	26.0	8.0	74.0	12.3
	A	251	20.6	7.0	9,700	0.0	0.0	75.0	2.0	73.0	14.0		62.6	
16 T.D.	B	441	13.6	42.0	8,800								27.5	11.2
	A	403	12.8	37.7	5,300	0.0	0.0	67.0	9.0	58.0	28.0	7.0	29.5	
17 Y.H.	B	383	11.9	35.3	6,500	0.0	0.0	64.0	3.0	61.0	32.0	4.0	26.9	10.8
	A	380	11.7	35.4	6,100	0.0	0.0	58.0	5.0	53.0	36.0	4.0	25.3	11.5
18 M.N.	B	335	10.5	30.6	5,300	0.0	1.0	61.0	5.0	56.0	34.0	4.0	43.6	11.9
	A	383	11.6	34.8	4,500	0.0	1.0	62.0	5.0	57.0	33.0	4.0	25.4	10.3
19 T.S.	B	322	10.2	29.8	13,600	0.0	0.0	78.0	5.0	75.0	15.0	4.0	32.6	12.2
	A	337	10.6	31.1	7,700	0.0	0.0	78.0	5.0	73.0	19.0	3.0	25.5	(11.4)
20 S.K.	B	356	11.6	34.7	11,600	0.0	1.0	76.0	5.0	71.0	20.0	3.0	37.8	
	A	431	13.7	41.7	9,600	0.0	0.0	40.0	3.0	37.0	55.0	5.0	45.1	
21 T.M.	B	311	10.0	29.2	27,300	0.0	0.0	73.0	3.0	70.0	24.0	3.0	32.8	12.9
	A	363	11.4	33.7	10,600	0.0	0.0	65.0	6.0	59.0	31.0	4.0	33.4	13.2

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

Table 7-2 Laboratory findings of BRL 28500

Case No. Name		Liver function						BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP	ESR (1 h)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
		GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (I.U.)	T-Bil (mg/dl)	Bil(d) (mg/dl)	Bil(i) (mg/dl)							
1 S.A.	B	32	40	481	4.07	2.78	1.28	17.5	0.50	4 +	55	130	3.80	98
	A	61	64	274	9.59	5.89	3.69	13.8	0.50	6 +	(90)	130	3.50	95
2 Y.I.	B	33	16	261	2.28	1.28	1.00	6.8	0.90	6 +	116	136	3.60	104
	A	45	16	403	3.24	2.01	1.23	9.1	0.90	6 +		131	4.50	97
3 H.H.	B	18	0	77	0.51	0.41	0.10	9.6	0.80	3 +	90	137	4.50	103
	A	15	6	88	0.44	0.27	0.17	11.8	0.70	3 +	56	135	4.40	101
4 H.T.	B	40	21	375	2.09	1.20	0.89	19.6	5.20	4 +	39	135	4.70	99
	A	46	25	378	1.24	0.49	0.75	7.5	3.90	4 +	72	137	4.50	103
5 M.K.	B	35	40	540	28.22	21.32	6.90	16.1	0.70	-	56	133	4.20	98
	A	28	27	392	18.65	12.74	5.92	11.8	0.70	5 +	84	130	3.70	97
6 K.H.	B	17	3	118	0.59	0.40	0.18	7.9	0.80	-	75	139	4.20	103
	A	10	3	135	0.41	0.30	0.11	11.2	0.80	(2 +)	40			
7 T.U.	B	124	92	858	8.01	4.51	3.50	19.6	1.30			133	4.10	105
	A	185	120	914	16.90	12.01	4.88	14.4	1.00	2 +		133	3.5	100
8 S.N.	B	148	172	191	7.61	4.46	3.15	9.3	0.70		23	139	3.60	102
	A	74	99	208	1.56	0.91	0.64	10.4	0.80	-	12	139	4.40	99
9 M.K.	B	36	57	139	0.48	0.36	0.12	9.4	0.90		59	140	4.20	104
	A	78	291	134	0.62	0.45	0.17	12.7	1.10	-	(38)	139	4.40	103
10 T.K.	B	22	45	131	0.76	0.46	0.30	6.2	0.70			141	4.30	106
	A	17	11	101	0.57	0.43	0.14	7.4	0.90	-	30	138	4.00	103
11 M.Y.	B	11	9	100				13.1	0.80	5 +	89	138	4.30	103
	A	28	28	112				11.5	0.90	2 +	70	137	4.50	101
12 S.N.	B	30	37	171	1.00	0.80	0.20	26.3	0.90	3 +		145	4.20	107
	A	62	94	288	1.06	0.68	0.37	8.0	0.80	-	33	138	4.10	104
13 T.O.	B	100	113	242	2.74	1.59	1.15	10.3	1.00			139	3.80	100
	A	54	95	379	0.67	0.33	0.33	12.2	1.10	-	56	137	4.90	102
14 T.O.	B	32	35	107	0.69	0.47	0.21	9.6	0.80	+	102	132	4.20	98
	A	19	12	122	0.39	0.23	0.15	9.5	0.90	3 +	61	135	4.40	99
15 T.A.	B	19	0	106	0.68	0.40	0.28	35.9	2.90	3 +	100	133	3.70	94
	A	6	2	167	0.33	0.20	0.12	72.1	7.60	5 +	140	125	5.50	88
16 T.D.	B	140	200	232	19.78	12.31	7.47	6.3	0.50	3 +		134	3.90	101
	A	116	100	235	16.93	10.77	6.16	6.2	0.60	-	40	140	3.70	101
17 Y.H.	B	116	70	169	1.24	0.49	0.75	9.7	0.70	5 +	56	137	4.00	102
	A	29	24	157	0.77	0.45	0.32	7.7	0.80	+	24	142	4.00	103
18 M.N.	B	6	9	161	1.37	0.90	0.47	15.9	0.60		31	140	4.20	100
	A	19	16	141	0.98	0.60	0.38	14.5	0.60	±	15	143	4.20	100
19 T.S.	B	23	11	200	13.28	7.93	5.34	7.7	0.60	3 +	40	129	4.70	94
	A	35	23	374	12.68	7.31	5.36	11.3	0.60	-	58	137	4.50	101
20 S.K.	B	52	53	184	0.89	0.61	0.27	18.3	0.90			135	4.70	98
	A	185	157	184	0.57	0.42	0.15	14.6	0.90	-	38	138	4.10	99
21 T.M.	B	16	101	434	6.91	4.07	2.84	36.0	1.60	4 +	50	133	4.50	97
	A	201	325	359	5.55	2.69	2.86	22.5	1.52	2 +	28	133	4.70	101

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

検出され、TIPC に対して MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ (10^8 , 10^6 cells/ml) であり、 β -lactamase の産生はなかった。細菌学的には *E. faecalis* への菌交代現象がみられた。この菌は TIPC に対して MIC 濃度 50 $\mu\text{g/ml}$ と耐性を示したが、 β -lactamase 産生菌ではなかった。投与後7日目に排膿減少し、疼痛も緩和した。その間、発熱はなかった。血液検査上では白血球数には変化はないが、赤沈1時間値は 89 mm から 26 mm, CRP は 5(+) から陰性化した。したがって有効症例と判定した。

4. 副作用

Table 7 に BRL 28500 投与前後における血液生化学検査値の推移を示した。症例1は投与前から貧血であり、かつ、血小板が減少しつつある胆管癌末期のため、赤血球数が $264 \times 10^4/\text{mm}^3$ から $178 \times 10^4/\text{mm}^3$ と減少し、かつ血小板数の減少も認められたが、その後3週間で死亡したため末期癌の影響と考えた。

症例20で GOT, GPT が各々 52, 53 から 185, 157 と上昇した。BRL 28500 投与前 cefmetazole (CMZ), amikacin (AMK) の長期投与がなされていた点、純粋な BRL 28500 の影響とは考えにくい。本剤の投与後3週間に正常化した。我々の使用経験にては特に問題となる副作用は認められなかった。

III. 考 案

1. 基礎的検討

胆道疾患手術後 T チューブ挿入患者4名に対する胆汁中移行にて、TIPC 3.0 g 点滴群で TIPC 血清ピーク濃度 $113.0 \pm 29.0 \mu\text{g/ml}$ 、また BRL 28500 3.2 g 点滴群では TIPC で $103.2 \pm 3.4 \mu\text{g/ml}$ 、CVA で $1.7 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ であった。第33回日本化学療法学会総会 BRL 28500 新薬シンポジウムのデータでは TIPC 3.0 g 点滴群、BRL 28500 3.2 g 点滴群の TIPC, CVA 血清ピーク濃度は各々 $198.7 \pm 27.7 \mu\text{g/ml}$, $171.6 \pm 39.1 \mu\text{g/ml}$, $6.6 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ であり⁴⁾、これらより我々のデータは低値を示した。一方、胆汁中移行の経時的推移をみると BRL 28500 は1時間にて TIPC ピーク濃度は $52.9 \pm 45.3 \mu\text{g/ml}$ となり、ceftazidime (CAZ) 2 g 点滴群 (n=5) $37.6 \mu\text{g/ml}$ ⁵⁾、CEZ 2 g 点滴群 (n=5) $12.5 \mu\text{g/ml}$ ⁵⁾、aztreonam (AZT) 1 g 静注群 (n=5) $38.3 \mu\text{g/ml}$ ⁶⁾ でありいずれよりも高値を示した。また、本剤は5~6時間 $10 \mu\text{g/ml}$ 以上の胆汁中濃度を維持するのに対し、cefazolin (CEZ) 2 g 点滴群 (n=5) では2時間30分維持するといわれ³⁾、CEZ より長時間血清中濃度が維持される傾向にあった。以上の結果より、本剤は胆道感染症に対して優れた臨床効果を期待しうると考えられた。

乳癌術後創内浸出液移行の検討にて BRL 28500 3.2 g 点滴群 (n=7) のピーク TIPC 濃度は 31.4 ± 19.8

$\mu\text{g/ml}$ で、4時間にて $27.3 \pm 13.6 \mu\text{g/ml}$ 、6時間にて $13.9 \pm 5.1 \mu\text{g/ml}$ と、長時間に創内浸出液濃度が $10.0 \mu\text{g/ml}$ 以上に維持される。CEZ 2 g 点滴群 (n=5) ではピーク濃度が平均 $28.3 \mu\text{g/ml}$ で、4時間にて $10.0 \mu\text{g/ml}$ と低下し⁷⁾、BRL 28500 の移行性が良好であった。抗生物質の創内浸出液中への移行が、単に手術操作による微小血管の機械的損傷に起因するものではないことは我々は以前より報告してきた⁷⁾。したがって6時間以上 $10 \mu\text{g/ml}$ 以上本剤が創内浸出液中に維持されるため、乳癌術後創内浸出液が創内に貯留せず、体外に持続的に排出されたとすると、術後予防的的化学療法上意義あるものと考えられた。

2. 臨床的検討

外科領域における抗生物質の臨床的判定は疾患の重症度、外科的処置や併用薬剤の有無により困難を感じる場合が多い。Table 3 のごとく、21 症例のうち7例 (33.3%) が CMZ, L-105, AMK, AZT, ampicillin (ABPC) 等に対して無効であり、今回の臨床的検討においても基礎疾患の重症例が多く判定に苦労した。

各種外科系感染症に対して、主として BRL 28500 1回 1.6 g, 1日2回点滴投与したところ、敗血症は4例中4例 (100%) が有効、胆嚢炎は3例中3例 (100%) 有効、胆管炎は3例中2例 (66.7%) 有効、皮下膿瘍は3例中2例 (66.7%) 有効と、良好な臨床的効果が得られた。しかし、術後創感染は3例中3例無効、腹膜炎は3例中3例無効と必ずしも満足すべき結果の得られない症例もあった。これらは前述のごとく、本剤のみならず他剤の無効な症例が多いため、このような効果判定結果になったことが推定される。

今回の臨床効果判定は重症例が比較的多く、更に症例を重ねて検討する必要があるが、良好な胆汁中移行及び創内浸出液中移行から考え、本剤は β -lactamase 産生菌による感染症の治療剤としての有用性はもちろんのこと、胆道感染及び術後創感染予防としても有用な治療薬となる可能性が示唆された。

文 献

- 1) 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: 445~470, 1980
- 2) 中沢 久, 名倉好巳, 中平和男 R. HORTON: BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の体液内濃度測定法. Chemotherapy 34(S-4): 202~209, 1986
- 3) 五島瑛智子, 小川正俊, 武藤弓子, 達 房二: β -lactamase の産生機序と証明法. Medical

- Technology 10(4) : 317~324, 1982.
- 4) 第 33 回日本化学療法学会, 新薬シンポジウム, BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin). 東京, 1985
- 5) 花谷勇治, 福富隆志, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: 抗生物質の胆汁中移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 31 (11) : 1042~1046, 1983
- 6) 新井健之, 藤本嘉彦, 百瀬英司, 下山 豊, 花谷勇治, 横山 勲, 堀米 寛, 滝沢秀浩, 山田良成, 斎藤敏明: 外科領域における Aztreonam の基礎的・臨床的検討。Progress in medicine 5(2) : 233~240, 1985
- 7) 花谷勇治, 福富隆志, 横山 勲, 新井健之, 山田良成, 斎藤敏明: 乳癌術後創内浸出液中への抗生物質移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 31 (9) : 952~956, 1983

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BRL 28500 IN THE SURGICAL FIELD

ISAO YOKOYAMA, YUJI HANATANI, TAKEYUKI ARAI and TOSHIAKI SAITO

Department of Surgery, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital

A new antibacterial agent, BRL 28500 (clavulanic acid-ticarcillin), was studied fundamentally and clinically. The results were as follows:

1) Transfer into serum and bile: BRL 28500 (3.2 g) was administered by drip infusion to four patients with surgical bile fistula, three patients with T-tube drainage and one patient with PTC-drainage, and serum and bile concentrations were determined. The levels in serum and bile reached peak concentrations of TIPC of $103.2 \pm 30.9 \mu\text{g/ml}$ and $60.6 \pm 25.2 \mu\text{g/ml}$, and CVA concentrations of $4.2 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ and $2.0 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ respectively.

2) Transfer into serum and wound exudate: BRL 28500 (3.2 g) was administered by drip infusion to seven patients who had undergone radical mastectomy. The levels of agent detected in serum and wound exudate reached peak concentrations of $69.9 \pm 12.9 \mu\text{g/ml}$ and $31.4 \pm 19.8 \mu\text{g/ml}$ (TIPC), and $1.7 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ and $0.9 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ (CVA) respectively.

3) Twenty-one patients with surgical infections were treated with BRL 28500 (3.2 g) by drip infusion. The clinical efficacy of the treatment was assessed as excellent in 1, good in 10, fair in 7 and poor in 3 patients. And an overall efficacy rate was 52.4%. No side effects were observed.