

外科領域における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的、
臨床的検討, ならびに実験的混合感染に対する Clavulanic acid の効果

石川 周・由良二郎・品川長夫・城 義政
河辺章夫・柴田純孝・真下啓二
名古屋市立大学第一外科

Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) を1:15 の比率で配合した注射用抗生剤 BRL 28500 について, 外科領域における基礎的, 臨床的検討を行い, 加えて, 実験的混合感染に対する CVA の効果について検討し以下の結果を得た。

(i) 抗菌力: *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* に対して TIPC 単独と比べ BRL 28500 は優れた MIC を示したが, *P. aeruginosa* に対しては TIPC と同様であった。

(ii) 胆汁中移行: ヒトにおいて BRL 28500 の胆汁中移行を検討した。その結果, TIPC に比べ CVA は胆汁中移行は低い傾向にあった。胆汁中細菌陽性例における TIPC の胆汁中濃度を TIPC 単独投与時と比較すると, BRL 28500 投与時の方が高い濃度を示す症例がみられた。

(iii) 臨床使用成績: 外科的感染症7例に BRL 28500 を使用し, その臨床効果は著効3例, 有効3例, 無効1例で有効率は 85.7% であった。自覚的副作用, 臨床検査値の変動など特に本剤投与によると思われるものは全例に認めなかった。

(iv) *E. coli* と *B. fragilis* を用いた家兎の実験的混合感染症の治療において, TIPC に CVA を併用投与する意義が認められ, また間接的病原性の概念が立証された。

BRL28500 は, 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 (Fig. 1)。

CVA¹⁾ は英国ビーチャム社で開発された β -lactamase 阻害剤であり, それ自身の抗菌力は弱いものの, 細菌の産生する β -lactamase²⁾, (特に Richmond 分類の I, c, II, III, IV 型およびその他の Penicillinase) と不可逆的

に結合し, その酵素活性を永久不活化する。

CVA は既に Amoxicillin (AMPC) と 1:2 の配合比率で経口用抗生剤 (オーグメンチン)³⁾ として検討され, その合剤としての有用性が認められ, 一般に用いられるようになっている。

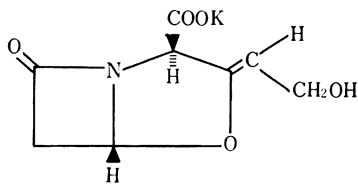
一方, 今回用いられた抗生剤である TIPC⁴⁾ は, すでに広く臨床に供され, グラム陽性・陰性菌に対して強い殺菌的抗菌力を有する Penicillin 系抗生物質である。本剤は既に一般的に有用性・安全性が確認され, 中等症以上の感染症に対して使用されているが, 本剤はペニシラーゼ型の β -lactamase によって加水分解されやすく不安定であるが, セファロスポリナーゼ型の β -lactamase には安定である。

従って今回検討した BRL 28500 は TIPC に CVA を添加することにより, TIPC の弱点であるペニシラーゼ型 β -lactamase を阻止し, 合剤により抗菌スペクトラムの拡大と抗菌力の増強をはかったものである。

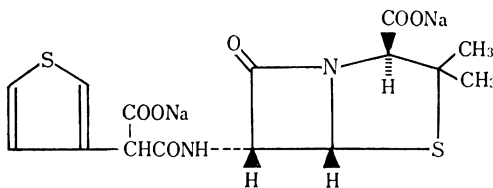
BRL 28500 について配合による問題点は特にないことが認められており, また合剤での安全性に関しても各種毒性試験, 一般薬理試験, ならびに臨床第一相試験などにより, 特に問題点がないことが認められている⁵⁾。

今回, われわれは本剤の提供を受けたので外科領域における基礎的, 臨床的検討を行い, 若干の結果を得たの

Fig. 1 Chemical structures of CVA and TIPC



Potassium clavulanate



Sodium ticarcillin

で報告する。

I. 方 法

(i) 抗菌力：外科病巣の *S. aureus* 18 株, *E. coli* 23 株, *Klebsiella* 23 株, *P. aeruginosa* 13 株について、本剤の抗菌力を MIC-2000 システムを用いたマイクロブイオン希釈法により 10^5 個/ml 接種にて、その最小発育阻止濃度（以下 MIC）を測定した。また同時に TIPC 単独, Piperacillin (PIPC), Gentamicin (GM) の MIC と比較検討した。

(ii) 胆汁中移行：胆石症術後の総胆管 T-チューブドレナージ施行症例 3 例において本剤の胆汁中移行を測定した。測定方法は TIPC 測定用には *P. aeruginosa* NCTC 10701 株を、また CVA 測定用には最終濃度 60 $\mu\text{g/ml}$ となるように Benzyl penicillin を添加した培地上で、*K. pneumoniae* ATCC 29665 株を各々検定菌としたカップ法にて行った。標準液の作製ならびに検体の希釈には、血清用には Monitrol-I を、胆汁用には 0.1 M citrate buffer (pH 6.5) を用いた。薬剤の投与方法は、本剤 1.6 g を生理食塩液 20 ml に溶解し、約 3 分をかけてゆっくり静注し、また同一症例に対してその 2 日前に TIPC 1.5 g を同様に溶解、静注投与し、cross over 法により CVA の併用効果を検討した。

(iii) 臨床使用成績：昭和 59 年 1 月から 12 月までの間に名古屋市立大学第一外科に入院した外科的感染症 7 例に本剤を使用し、その有効性、安全性、有用性について検討した。薬剤の投与方法は 1 回 3.2 g の 1 例を除き 1 回 1.6 g を生理食塩液 100 ml に溶解し、1 時間以内の点滴静注とした。

臨床効果の判定は教室の判定基準によった。すなわち、著効とは投与 3 日で主要症状のほとんどが消失あるいは改善したもの、有効とは投与 5 日で主要症状の過半数が消失または改善したもの、やや有効とは何らかの症状の改善のみられたもの、無効とは 3 日以上投与にても症状の改善をみないもの、あるいは症状が悪化したものである。

(iv) 実験的混合感染症における CVA の効果：家兎腹腔内感染実験モデルを用いて TIPC に β -lactamase 阻

害剤である CVA を添加することの意義について検討した。実験モデルは O'KEEFE ら^{6,7)} が用いた家兎腹腔内感染症にて行った。すなわち 200~300 個の多孔を有するピンポン玉を家兎腹腔内へ各々 4 個ずつ挿入し、約 3~4 週間後に、挿入したピンポン玉内に肉芽の増殖と新生血管の増生をみた後、経皮的に細菌を reservoir としてのピンポン玉内に接種し、感染を起こさせるものである。本モデルの有用性は、その後に経皮的に一定のサンプル採取が可能である点と考えられる。

実験に用いた菌はビーチャム薬品株式会社試験研究所より分与を受けた *E. coli* 1702 株と *B. fragilis* No. 6 株である。両菌株の TIPC, BRL 28500, CVA に対する MIC は Table 1 に示した如く、*E. coli* は TIPC に感受性、*B. fragilis* は β -lactamase 産生株で TIPC 耐性、BRL 28500 に感受性となっている。両菌株をミューラーヒントンプイオンまたは GAM プイオンで増菌後、菌液 *E. coli* 2.5×10^8 個/ml, *B. fragilis* 2.8×10^9 個/ml を各々 0.5 ml ずつ同時に各ピンポン玉内に接種し、その 72 時間後より治療を開始した。治療抗生剤は TIPC 100 mg/kg または同量の TIPC に CVA 20 mg/kg を添加したものの 2 群とした。第 1 回目は静注投与とし、第 2 回目以降初めの 24 時間までは各々を 6 時間毎に筋注投与とし、以後 4 日間は 1 日 2 回の筋注投与とした。経時的な検体の採取を行い、抗生剤濃度、生菌数の測定を行った。なお、生菌数の測定は *E. coli* 用にはデオキシコレイト培地（栄研）、*B. fragilis* 用には GM 加 GAM 寒天培地（Difco）を用い、各々好気条件および嫌気チャンバーを用いて平板希釈法にてそのコロニー数を測定した。また抗生剤濃度測定は胆汁中移行と同様にして Bioassay にて行った (Table 2)。

II. 結 果

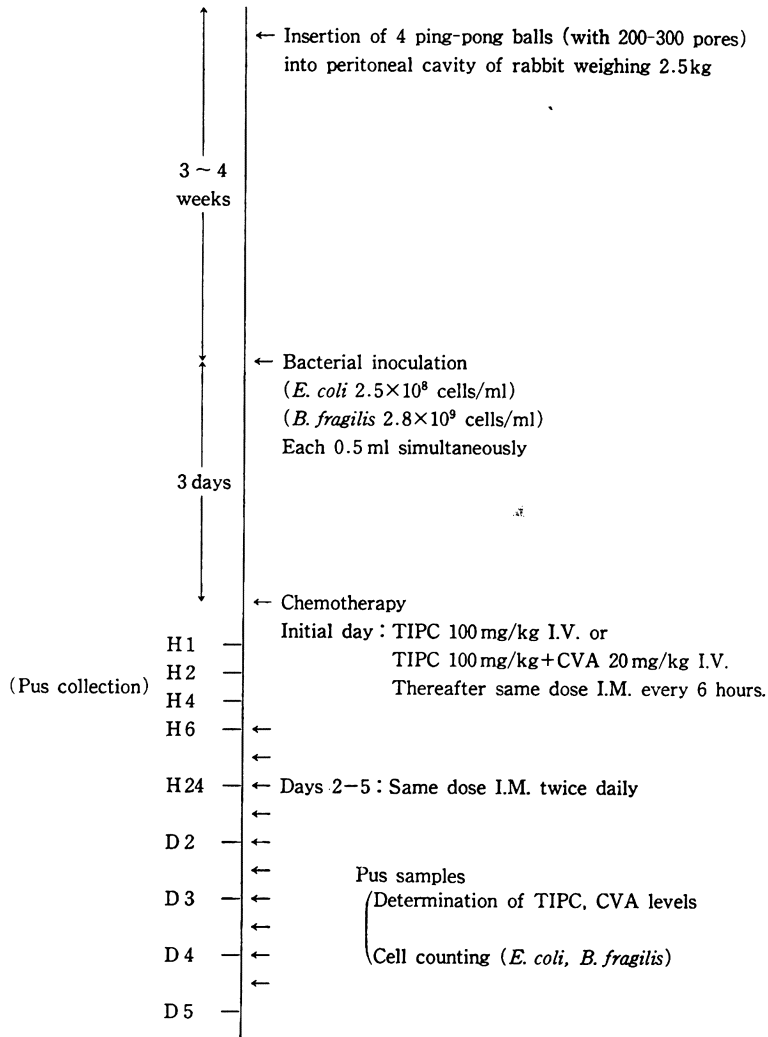
(i) 抗菌力：*S. aureus* 18 株に対して本剤は MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上において TIPC 単独と比べ約 2 管ほど優れており、CVA の併用効果がみられた。PIPC は TIPC よりやや MIC の高い株が多く、逆に GM は感受性株と耐性株に 2 峰性~3 峰性に分布した (Fig. 2)。

E. coli 23 株では本剤は MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上において

Table 1 Sensitivities of *E. coli* and *B. fragilis* (MIC)

	Inoculum size (cells/ml)	<i>E. coli</i> 1702	<i>B. fragilis</i> No.6
TIPC	10^5	0.8	≥ 200
TIPC/CVA 15:1	10^5	0.8	6.3
CVA	10^5	25	≥ 200

Table 2 Experimental method for experimental intraperitoneal infection in rabbits
(As described by O'Keefe et al.)



TIPC 単独と比べ CVA の併用効果がみられ、2 管ほど優れていたが、GM、PIPC より劣った抗菌力であった (Fig. 3)。

Klebsiella 23 株では TIPC は全株 $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株となっているのに対して、本剤の MIC は $6.3 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布するも、その分布のピークは $6.3 \mu\text{g/ml}$ にみられ、PIPC とほぼ類似し、CVA の併用効果がみられた。GM は良い抗菌力を示していた (Fig. 4)。

P. aeruginosa 13 株では本剤と TIPC の MIC はほぼ同様であり、PIPC、GM より 3 管ほど劣っていた。*P. aeruginosa* に対しては CVA の併用効果は認められない (Fig. 5)。

(ii) 胆汁中移行：症例 1 68 歳女性、体重 42 kg 胆汁培養にて *Serratia*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus* group を検出している。肝機能検査では T. Bil 0.3 mg/dl, GOT 33 mU/ml, GPT 46 mU/ml, Al-P 85 mU/ml と正常であり、BUN は 9 mg/dl であった。血中 TIPC 濃度は本剤および TIPC 単独投与で差を認めず、30 分で各々 45.5, 38.7 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間で 30.9, 29.1 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間で 10.1, 9.6 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間で 1.9, 2.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中 CVA 濃度は 30 分で 0.58 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間で 0.24 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間で 0.18 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間で 0.07 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方胆汁中 TIPC 濃度は、本剤および TIPC 単独投与での成績では、各々 1 時間で 75.4, 77.5 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間で 269.2, 90.4 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* 18 strains (10⁵ cells/ml)

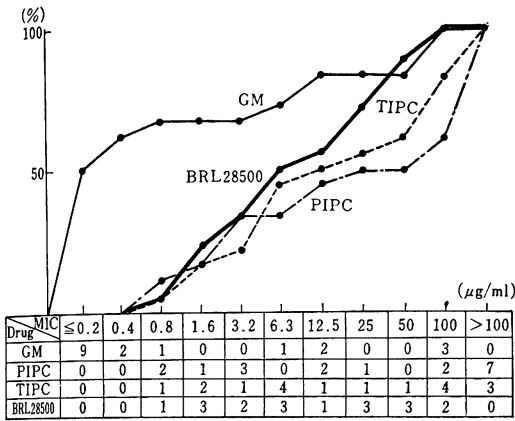


Fig. 5 Susceptibility of *P. aeruginosa* 13 strains (10⁵ cells/ml)

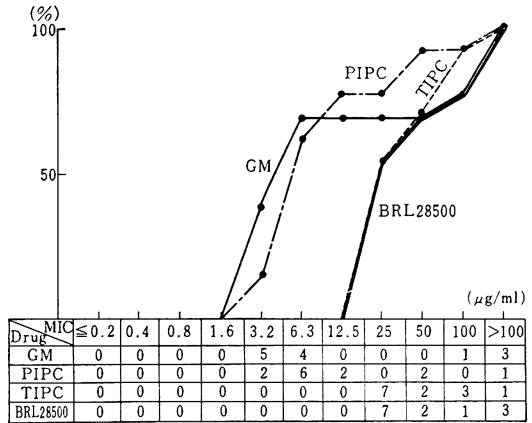


Fig. 3 Susceptibility of *E. coli* 23 strains (10⁵ cells/ml)

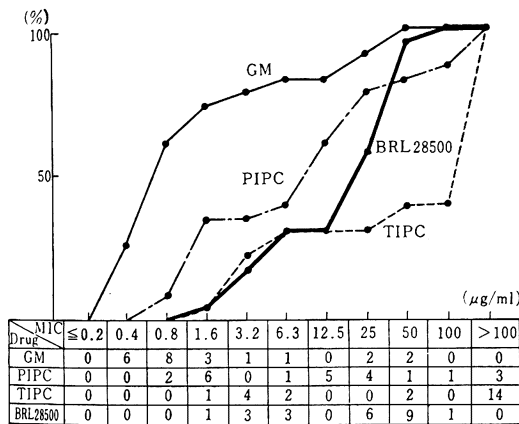


Fig. 6 Serum and Bile levels of TIPC and CVA (Case 1) T. I. 68 F 42 kg T-tube drainage

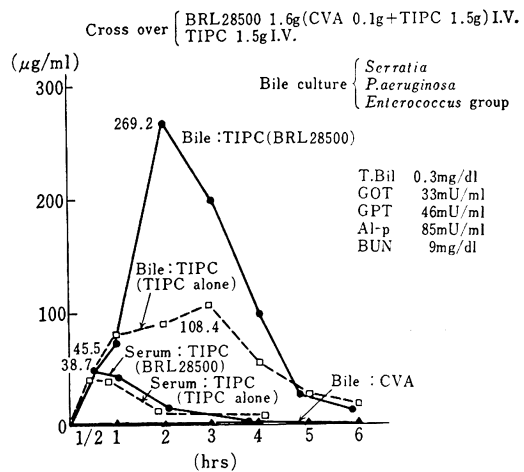
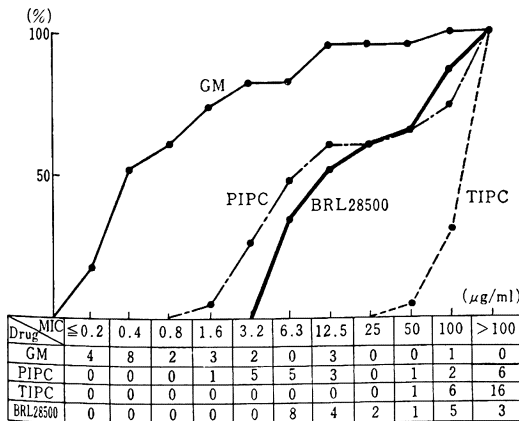


Fig. 4 Susceptibility of *Klebsiella* 23 strains (10⁵ cells/ml)



ml, 3時間で 202.6, 108.4 µg/ml, 4時間で 97.3, 55.6 µg/ml, 5時間で 26.0, 26.6 µg/ml, 6時間で 16.8,

16.7 µg/ml と CVA 併用投与の方が高い成績であった。一方胆汁中 CVA 濃度は低く、1時間で 0.03 µg/ml, 2時間で 0.10 µg/ml, 3時間で 0.05 µg/ml, 4時間で 0.02 µg/ml, 5時間, 6時間では測定限界値以下であった (Fig. 6, Table 3)。

症例 2 54 歳男性, 75 kg。胆汁中細菌陰性例で, 肝機能検査上 T. Bil 0.7 mg/dl, GOT 78 mU/ml, GPT 185 mU/ml, Al-P 205 mU/ml と中等度の異常を認め, BUN は 7 mg/dl であった。血中 TIPC 濃度は症例 1 と同様に本剤と TIPC 単独投与で差はなく Table 3 に示した如くである。また CVA も低濃度であった。一方, 胆汁中 TIPC 濃度は本剤と TIPC 単独投与との間に差を認めず, 症例 1 より低値であり, 各々ピーク値は 39.3 µg/ml と 39.0 µg/ml であった。胆汁中 CVA 濃度も症例 1 と同様に低値であり, そのピークは 0.23 µg/ml

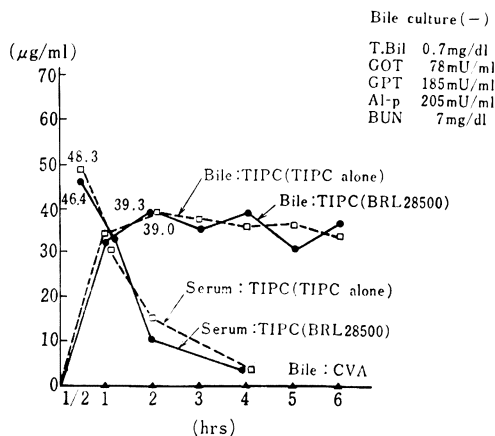
Table 3 Serum and bile levels of TIPC and CVA

Serum levels of TIPC and CVA ($\mu\text{g/ml}$)						
Case No.	Serum levels	Drug	Time (hr.)			
			1/2	1	2	4
1	TIPC	TIPC	38.7	29.1	9.6	2.6
		BRL 28500	45.5	30.9	10.1	1.9
	CVA	BRL 28500	0.58	0.24	0.18	0.07
2	TIPC	TIPC	48.3	30.3	14.9	5.0
		BRL 28500	46.4	32.2	10.4	3.9
	CVA	BRL 28500	0.29	0.13	0.10	0.06

Bile levels of TIPC and CVA ($\mu\text{g/ml}$)								
Case No.	Bile levels	Drug	Time (hr.)					
			1	2	3	4	5	6
1	TIPC	TIPC	77.5	90.4	108.4	55.6	26.6	16.7
		BRL 28500	75.4	269.2	202.6	97.3	26.0	16.8
	CVA	BRL 28500	0.03	0.10	0.05	0.02	Trace	Trace
2	TIPC	TIPC	33.8	39.0	37.1	36.0	37.0	34.4
		BRL 28500	32.5	39.3	36.0	39.1	31.2	37.3
	CVA	BRL 28500	0.08	0.07	0.16	0.15	0.23	0.20
3	TIPC	TIPC	45.3	30.5	15.0	5.8	4.8	Trace
		BRL 28500	23.5	29.2	16.6	10.5	3.5	Trace
	CVA	BRL 28500	0.99	0.33	Trace	Trace	Trace	Trace

Fig. 7 Serum and Bile levels of TIPC and CVA (Case 2) Y. I. 54 M 75 kg T-tube drainage

Cross over { BRL 28500 1.6g (CVA 0.1g + TIPC 1.5g) I.V.
TIPC 1.5g I.V.

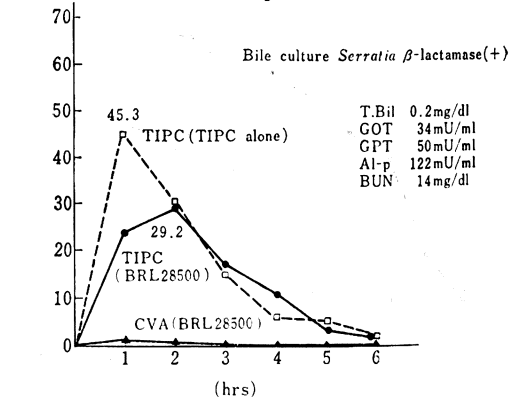


であった (Fig. 7)。

症例 3 59 歳男性, 体重 52 kg。胆汁培養にて *Ser-*

Fig. 8 Bile level of TIPC and CVA (Case 3) K. S. 59 M 52 kg T-tube drainage

Cross over { BRL 28500 1.6g (CVA 0.1g + TIPC 1.5g) I.V.
TIPC 1.5g I.V.



ratia を検出している。肝機能検査では T. Bil 0.2mg/dl, GOT 34 mU/ml, GPT 50mU/ml, Al-P 122 mU/

Table 4 Clinical results of BRL-28500 therapy

Case No.	Age Sex	Disease	Organism	Sensitivity (MIC or disc*)	β -lactamase	BRL-28500 therapy			Adverse reaction	Clinical result	Remarks
						Route	Duration (g \times time \times day)	Total dose (g)			
1	64 M	Catheter sepsis (after hepatectomy)	<i>S. marcescens</i>	BRL 28500 (25 μ g/ml)	(-)	D.I.	1.6 \times 2 \times 5	16.0	None	Excellent	Removed the catheter
2	70 F	Cholangitis (Cancer of the biliary tract)	<i>E. cloacae</i> <i>Enterococcus</i> group	TIPC (##) TIPC (##)		D.I.	1.6 \times 3 \times 4	17.6	None	Poor	
3	69 M	Peritonitis after operation of cancer of the bladder	<i>S. aureus</i>	BRL 28500 (25 μ g/ml)	(+)	D.I.	1.6 \times 2 \times 9	27.2	None	Excellent	Drainage
4	26 M	Peritonitis due to perforation of the small intestine (Crohn's disease)	Negative			D.I.	1.6 \times 3 \times 10	44.8	None	Good	Drainage
5	60 M	Post operative abdominal sepsis (Cancer of the colon)	<i>Enterococcus</i> group	TIPC (##)	(-)	D.I.	1.6 \times 2 \times 7	22.4	None	Good	
6	55 M	Post operative abdominal sepsis (Hepatoma)	<i>S. aureus</i>	TIPC (+)		D.I.	1.6 \times 2 \times 7	20.8	None	Excellent	
7	75 M	Post operative abdominal sepsis (Cancer of the pancreas)	<i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i> group	TIPC (+) TIPC (-) TIPC (##)		D.I.	3.2 \times 2 \times 10	64.0	None	Good	

(* triple disc method)

ml とわずかな GPT の上昇を認め、BUN は 14 mg/dl であった。胆汁中 TIPC 濃度は本剤と TIPC 単独投与であまり差を認めず、そのピーク値は本剤投与時で 29.2 $\mu\text{g/ml}$ 、TIPC 単独投与で 45.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中 CVA 濃度は 1 時間にピーク値があり 0.99 $\mu\text{g/ml}$ と低い値であった (Fig. 8, Table 3)。

(iii) 臨床使用成績：外科的感染症 7 例に本剤を使用した。穿孔性腹膜炎の 1 例を除き他 6 例はいずれも術後の感染性合併症であり、術後腹腔内感染 4 例、カテーテル敗血症、胆道感染各 1 例であった。男女比は 6:1 で年齢は 26 歳から 75 歳に分布していた。本剤の投与方法は先に述べたが投与期間は 4 日から 10 日間、総投与量は 16 g から 64 g となっていた (Table 4)。

症例 1 は転移性肝腫瘍術後の血管内カテーテル留置に伴う敗血症で、血液培養により *S. marcescens* を検出した。本剤投与 2 日目にカテーテルを抜去したが、速やかに症状消失し著効と判定した。症例 2 は肝門部癌術後の胆管炎の症例で、胆汁より *E. cloacae*, *Enterococcus* group を検出した。本剤 4 日間投与するも解熱せず無効と判定した。Cefoperazone (CPZ) 投与にてその後軽快した。症例 3 は膀胱癌術後の腹膜炎で、穿孔部位は不明であったが、*S. aureus* を腹水より検出した。PIPC, Tobramycin の投与が行われたが解熱せず、本剤投与に変更し、3 日目に解熱、排膿も減少し著効と判定した。症例 4 は小腸クローン病による穿孔性腹膜炎の症例で、菌は検出できなかったが小腸切除、腹腔ドレナージ術とともに本剤を使用した。本剤投与 5 日目に局所所見の軽快と解熱、白血球数の正常化を認め有効と判定した。症例 5 は結腸癌術後の腹腔内感染でドレーンより排膿が続き *Enterococcus* group を検出した。体温は 37°C であったが、本剤投与により排膿減少し、白血球数も正常化し有効と判定した。症例 6 は肝腫瘍術後の腹腔内死腔感染で、38°C 以上の発熱と排膿、軽度の腹痛を認め本剤を投与した。膿より *S. aureus* を検出し、本剤投与 3 日

までに解熱、排膿の消失、腹痛の消失を認め著効と判定した。症例 7 は膀胱癌術後の空腸瘻の minor leakage に伴う腹腔内感染症で、膿より *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterococcus* group を検出した。本剤投与 5 日までに解熱し、腹痛、排膿の軽快を認めたので有効と判定した。

以上、7 例に本剤を使用し、その臨床効果は著効 3 例、有効 3 例、無効 1 例、有効率 85.7% と良好な成績が得られた。

分離菌としては *Enterococcus* group が 3 株にみられ、次いで *S. aureus* 2 株、その他となっていた。細菌学的効果は症例 3, 6, 7 においていずれも排膿消失となったため菌消失と判定された他は、症例 2 は菌減少、症例 1, 4, 5 は不明の成績であった。

副作用に関しては、特に本剤投与によると考えられる自覚的なものは全例に認めなかった。

臨床検査値の変動においては、症例 5, 6, 7 に GOT の上昇がみられたが、症例 5 は投与前に GPT が 107 mU/ml と既に高値を示しており、また他の 2 例はいずれも肝又は胆道に対して直接手術侵襲が加えられており、これらの変化はいずれも基礎疾患によるものが考えられ、本剤とは無関係と考えられた (Table 5)。

(iv) 実験的混合感染症における CVA の効果：家兔腹腔内感染実験モデルを用いた *E. coli* と *B. fragilis* の混合感染症に対して、TIPC 単独と同量の TIPC に CVA を 5:1 の割合で併用投与した際の感染病巣での生菌数の変化と抗生剤濃度を測定した。まず膿汁中の *B. fragilis* の生菌数の変化をみると、TIPC 単独群、または CVA の併用群では平均して 1 時間後で $10^{8.2}$ 個/ml, $10^{8.4}$ 個/ml, 6 時間後で $10^{9.1}$ 個/ml, $10^{8.1}$ 個/ml, 24 時間後で $10^{9.0}$ 個/ml, $10^{7.8}$ 個/ml, 3 日後で $10^{8.8}$ 個/ml, $10^{8.1}$ 個/ml, 5 日後で $10^{8.9}$ 個/ml, $10^{7.0}$ 個/ml を示し、CVA 併用群において若干菌数が少なくやや減少傾向がみられたが、生菌数のバラツキが大きく有意の差は

Table 5 Laboratory findings before and after BRL 28500 therapy

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Hb (g/dl)	GOT (mU/ml)	Al-P (mU/ml)	BUN (mg/dl)
	B - A	B - A	B - A	B - A	B - A	B - A
1	477-422	9,200-6,800	14.4-12.7	106-105	151-174	12-19
2	359-340	8,200-8,100	11.3-10.7	54-44	350-349	8-6
3	335-382	6,600-7,700	10.1-11.7	182-80	456-264	16-15
4	525-412	14,100-5,600	15.0-11.5	17-13	-56	17-9
5	360-375	6,800-3,000	10.6-11.1	20-48	192-153	13-13
6	316-336	12,000-3,700	10.2-10.5	33-290	72-117	19-16
7	385-352	13,000-7,100	12.1-10.9	21-58	261-255	17-8

B: Before A: After

Table 6 Viable cell count of *B. fragilis* in the capsular fluid in rabbits (n = 3)
(log₁₀ Viable cells/ml)

Time \ Drug	1 hr.	6 hr.	24hr.	3rd day	5th day
TIPC alone	9.2±0.1	9.1±0.0	9.0±0.1	8.8±0.1	8.9±0.0
TIPC+CVA	8.4±0.6	8.1±1.3	7.8±0.9	8.1±1.1	7.0±2.0

Mean±S.D.

Table 7 Viable cell count of *E. coli* in the capsular fluid in rabbits (n = 3)
(log₁₀ Viable cells/ml)

Time \ Drug	1 hr.	6 hr.	24hr.	3rd day	5th day
TIPC alone	7.2±0.5	6.9±0.1	6.7±0.2	6.6±0.4	7.1±0.1
TIPC+CVA	7.0±0.2	6.2±0.8	5.9±0.2*	4.8±1.3	4.3±0.9*

* P < 0.05 Mean±S.D.

Fig. 9 Viable cell count of *B. fragilis* in the capsular fluid in rabbits

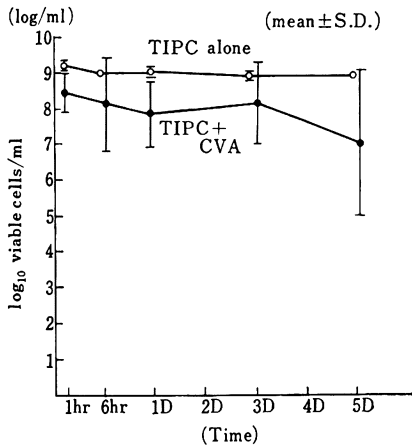


Fig. 10 Viable cell count of *E. coli* in the capsular fluid in rabbits

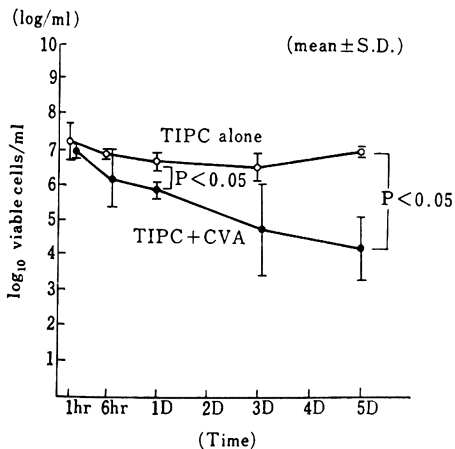


Table 8 Serum levels of TIPC and CVA in rabbits (μg/ml)

Drug	Time (hr.)			
	1	2	4	6
TIPC	131.7	30.2	10.8	1.00
CVA	13.7	2.78	2.89	0.37

認めなかった (Table 6, Fig. 9)。これに対して *E. coli* の生菌数は TIPC 単独群と CVA 併用群ではそれぞれ平均で1時間後で $10^{7.2}$ 個/ml, $10^{7.0}$ 個/ml, 6時間後で $10^{6.9}$ 個/ml, $10^{6.2}$ 個/ml, 24時間後で $10^{6.7}$ 個/ml, $10^{5.9}$ 個/ml, 3日後で $10^{6.6}$ 個/ml, $10^{4.8}$ 個/ml, 5日後で $10^{7.1}$ 個/ml, $10^{4.3}$ 個/ml を示し, TIPC 単独では減少傾向は少なく CVA 併用群において減少傾向が著しかった (24時間後と5日後において $p < 0.05$ で有意の減少を認めた) (Table 7, Fig. 10)。

一方, 初回静注投与時の血中および胆汁中の TIPC 又は CVA の濃度推移をみると, まず血中では TIPC, CVA 濃度は各々1時間で 131.7, 13.7 μg/ml, 2時間で 30.2, 2.78 μg/ml, 4時間で 10.8, 2.89 μg/ml, 6時間で 1.00, 0.37 μg/ml といずれも速やかに減少した (Table 8)。一方, 胆汁中濃度は, 血液混入を避けるため1個のピンポン玉は1回の採取のみとしたが, まず TIPC 濃度をみると, 濃度のバラツキが大きいものの, 単独群, CVA 併用群でそれぞれ平均して1時間で 4.8, 60.3 μg/ml, 2時間で 3.68, 5.45 μg/ml, 4時間で 1.56 以下, 9.13 μg/ml, 6時間で 1.98, 1.84 μg/ml と CVA 併用群において全般的にやや高い TIPC 濃度が得られている (Table 9, Fig. 11)。また CVA 濃度は併用群において平均で1時間で 2.45 μg/ml, 2時間で 2.5 μg/ml, 4

Table 9 Infected capsular fluid levels of TIPC in rabbits (n = 3)

Drug	Time (hr.)			
	1	2	4	6
TIPC alone	4.8±3.2	3.68±2.1	<1.56	1.98±0.42
TIPC+CVA	60.3±41.9	5.45±3.68	9.13±7.56	1.84±0.40

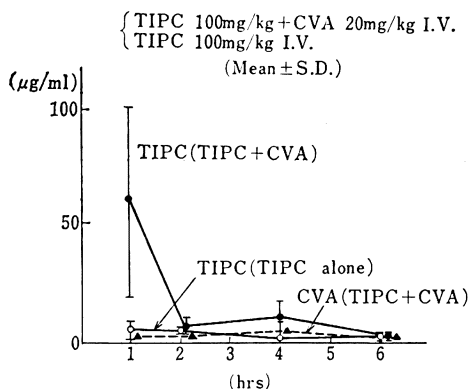
Mean±S.D.

Table 10 Infected capsular fluid levels of CVA in rabbits (n = 3)

Drug	Time (hr.)			
	1	2	4	6
TIPC+CVA	2.45±2.4	2.5±0.41	3.13±1.89	0.73±0.25

Mean±S.D.

Fig. 11 Infected capsular fluid levels of TIPC and CVA in rabbits



時間で 3.13 $\mu\text{g/ml}$, 6時間で 0.73 $\mu\text{g/ml}$ と血中濃度と比較しやや高目の値を示していた (Table 10, Fig. 11)。

III. 考 察

Clavulanic acid は特にペニシラーゼ型, セフトキシマーゼ型の 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薬剤であるが, それ自身の抗菌力は弱く, 本剤単独では使用できない。ところが近年においては各種の β -lactam 系抗生剤の開発, 使用により耐性ブドウ球菌にはじまる各種の β -lactamase 産生による耐性菌が著しく増加している。これらの耐性菌に対して不活化されてしまうであろう β -lactam 剤に CVA を併用で投与することにより, β -lactamase 非産生性の感受性株と同様の良好な感受性が得られることが明らかとなった。加えて *K. pneumoniae* の如く元来 Penicillinase 産生菌で Penicillin 系薬剤は無効であったものが, CVA の併用により感受性となることも認められている。このような考え方で, 注射用抗生剤として Sulbactam

(SBT) と CPZ の合剤⁸⁾における検討が既に行われているが, 今回は既に広く臨床使用されており, その有用性, 安全性が確認されている TIPC に対して, CVA を併用することにより, その抗菌力の増強とスペクトラムの拡大を図り, より有用性を高めることを目的として基礎的, 臨床的検討を行った。

まず外科病巣分離菌についてその MIC を検討したが, *S. aureus*, *E. coli* に対しては MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上において TIPC 単独と比べ CVA 併用による効果が著しく認められ, 両菌種が β -lactamase 産生によって耐性化しており, CVA の併用にて感受性側に移行したものと考えられた。*Klebsiella* に対しては, 元来 TIPC は抗菌力を示さないが, CVA の併用により PIPC と同様の強い抗菌力を示し, 併用効果が強く認められている。これに対して *P. aeruginosa* に対して TIPC は中等度の抗菌力を単独で有しているが, 本菌に対しては CVA の併用は効果を認めていない。今回検討した 4 菌種以外にも多くの菌種での MIC が検討されているが, *P. vulgaris*, *H. influenzae*, *B. fragilis* などにおいて著しい CVA 併用の効果が報告⁹⁾されている。

次に胆汁中移行について検討した。TIPC の胆汁中移行に関しては既に検討⁴⁾され, 本剤が血中濃度よりも高い胆汁中濃度を示す胆汁中移行良好群であることが報告されている。また CVA は, 本剤を AMPC と合剤³⁾として経口投与した際にも既に認められた如く, 胆汁中移行はあまり良好ではなく血中濃度より低い値であった。今回, TIPC 単独と本剤とを cross over 法で検討した目的は, 胆汁中に移行した TIPC が胆汁中に存在する細菌の産生する β -lactamase によって不活化されることを予測して, CVA 併用により TIPC 濃度に差が出るか

否かを検討した。その結果菌陰性例の1例においては、全く両者の差をみなかった事は当然であったが、 β -lactamase 産生の菌種を分離した2症例においては、1例においてCVAの併用が認められ併用投与にて高いTIPC濃度が得られたが、もう1例においては全く併用の効果は認められなかった。この2症例においては残念ながら薬剤投与前の胆汁によるTIPCの不活化作用を測定していないため、その状況を判断することがやや困難ではあるが、各種感染性検体中に β -lactam 剤の不活化作用が存在することがいくつかの報告⁹⁻¹²⁾で認められていることより、山口ら¹¹⁾の喀痰中の成績と同様に胆汁中においてもCVAで阻害可能な β -lactamaseの存在する時には何らかの併用効果が、局所で薬剤活性の維持に作用するものと推察された。もちろんこの併用効果はTIPCの胆汁中への移行性を良くするものではなく、局所に移行した薬剤の力価が保たれるか否かの問題である。

この件に関して今回は実験的感染症の治療効果について更に検討を加えている。

次に、今回BRL 28500を外科領域感染症、特に術後感染症を中心に7例に使用した。無効となった症例2は*E. cloacae*, *Enterococcus* groupを検出し、両菌ともTIPCに(卅)のディスク感受性を示したが、臨床効果は胆道の狭窄状況が続いているために改善せず、無効となったと考えられた。逆にTIPC(-)の*Klebsiella*を検出した症例7は、臨床効果有効であり、CVAの併用が効を奏したものと考えられる。全体としては7例中6例が有効以上の成績で、有効率は85.7%と高いものであった。尚、全国集計⁵⁾による外科感染症71例の有効率は66.2%であったがこのうちTIPC耐性菌検出例16例の有効率は68.8%と差を認めず、CVAの併用効果がみられていると考えられる。

副作用、臨床検査値の異常については、今回は1回3.2gの1例を除き1回1.6gの点滴静注投与を中心に行ったが、特に本剤投与によると思われる自他覚的副作用、臨床検査値の異常は全例に認めなかった。全国集計による副作用集計においても発疹を中心に発熱といったアレルギー症状と下痢といった消化器症状が中心で特に問題となるべき重篤なものは認めず、全体として2.5%の発現率は低いものと考えられた。また臨床検査値の異常変動においてもGOT、GPTの変動が中心であり、特に重篤なものはなく低い発現と考えられ、特に本剤の安全性に問題はないと考えられた。

次に複数菌感染症におけるCVAの意義について*E. coli*と*B. fragilis*の混合感染実験を行った。MADDOCKSら¹³⁾は慢性呼吸器感染症において非病原性と考えられ

る腸内細菌がペニシリナーゼを産生することにより、これらの菌が混合感染していると、主病原菌としての*H. influenzae*に対してAmpicillin (ABPC) 治療を行っても、局所でABPCが不活化されることにより*H. influenzae*に無効となることを発見し、間接的病原性 Indirect pathogenicity という概念を提唱している。この概念について実際の臨床の場合においては、複数菌感染の各菌種の組み合わせ、抗生剤感受性など必ずしも一定していない。そのため、*in vitro*での各種の感染検体(例えば喀痰、膿汁、胆汁など)の抗生剤不活化作用が検討⁹⁻¹²⁾されている。そこで今回、我々はこの概念を外科的感染症においても立証し得るか否かについて検討した。すなわち外科的感染症として重要な腹腔内感染実験モデルを用い、また使用菌種は外科領域で最も混合で分離される頻度の高い*E. coli*と*B. fragilis*を用いた。そしてこの両菌種の条件として*E. coli*はTIPCに感受性、*B. fragilis*は β -lactamaseを産生しTIPCに高度耐性であり、この β -lactamaseはCVAによって不活化される菌株を選択して感染治療実験を行った。治療薬剤としてはTIPC単独群と同量のTIPCに1/5量のCVAを併用投与した群の2群とした。尚、CVA量をTIPCの1/5量としたのは、BRL 28500中の1/15量のCVAでは局所移行量は少なく、よりCVAの効果を明瞭とする目的で増量した。その結果、*B. fragilis*は両群間に有意の差を認めず、著しい菌数の減少は認めなかったが、主病原菌としての*E. coli*は、有意の差をもってCVA併用群において減少傾向がみられた。この結果は膿汁中に移行したTIPC活性が、単独投与群では極めて低く、逆にCVA併用群では高い値が得られたことによると考えられる。すなわち局所に移行したTIPCは間接的病原菌と考えられる*B. fragilis*の産生する β -lactamaseによって不活化されるため主病原菌の*E. coli*に対して無効となり感染治療が失敗するものと考えられ、この様な場合に β -lactamase阻害剤であるCVAの併用投与が、 β -lactamaseによるTIPCの局所での不活化を阻止し、*E. coli*に有効に作用し感染治療が成功するものと考えられる。我々は同様な*E. coli*と*B. fragilis*の混合感染症に対して、CPZ単独とこれにSBTを併用投与した感染治療実験において今回と同様の成績を既に報告¹⁴⁾している。したがってMADDOCKSらの概念は立証されたと考えられるが、近年では感染症の複雑化に伴ない多くの菌種に対して何らかの病原性が考えられ、非病原菌としての判定は困難であると言える。すなわちこの概念は感受性菌でありながら有効に抗生剤が作用せず、耐性菌の如く検出される現象であるが故に、むしろ間接的耐性化 Indirect resistance と呼んだ方が、実際的と考えられ

る。いずれにせよ、複数菌感染症においては、その病原性や治療上の問題点などまだ多くの課題が残っているものの、CVAなどの β -lactamase阻害剤の有用性が複数菌感染治療においても認められたと考えられる。

以上の成績より、従来より使用されているTIPCに新しい β -lactamase阻害剤であるCVAを配合したBRL 28500は外科領域感染症、特にTIPC耐性菌や複数菌感染症に対して有用性が期待され、またその安全性に問題がないことより、今後広く臨床に用いられる薬剤と考えられる。

文 献

- 1) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents and Chemother., 11(5), 852~857, 1977
- 2) 横田 健: β -lactamase. 感染症学雑誌, 53(5), 225~227, 1979
- 3) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 高岡哲郎, 早川義秋, 三宅 孝, 中村明茂: 外科領域におけるBRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin)の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy, 30(S-2), 379~386, 1982
- 4) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 鈴木一也, 西秀樹, 鈴木芳太郎, 土井孝司, 恵美奈実, 石川周, 高岡哲郎: 外科領域におけるTicarcillin (TIPC)の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy, 25(9), 2719~2725, 1977
- 5) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。BRL 28500, 1985, 東京
- 6) O'KEEFE, J. P.; F. P. TALLY., M. BARZA & S. L. GORBACH: Inactivation of penicillin G during experimental infection with *Bacteroides fragilis*. J. Infect. Dis., 137(4), 437~442, 1978
- 7) GERDING, D. N.; W. H. HALL., E. A. SCHIERL & R. E. MANION: Cephalosporin and aminoglycoside concentration in peritoneal capsule fluid in rabbits. Antimicrob. Agents Chemother., 10, 902~911, 1976
- 8) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 高岡哲郎, 早川義秋, 真下啓二, 中村明茂, 三宅 孝, 林宇多子: 外科領域におけるSulbactam/Cefoperazoneの基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy, 32(S-4), 434~441, 1984
- 9) BRYANT, R. E.; A. L. RASHAD, J. A. MAZZA & D. HAMMOND: β -lactamase activity in human pus. J. Infect. Dis., 142(4), 594~601, 1980
- 10) LOUVOIS, J. & R. HURLEY.: Inactivation of penicillin by purulent exudates. British Medical Journal, 1, 998~1000, 1977
- 11) 山口恵三, 重野芳輝, 那須 勝, 斎藤 厚, 原耕平, 中富昌夫, 菅原和行, 白井敏明: 喀痰による β -lactam系抗生剤の不活化現象。感染症学雑誌, 55(12), 902~909, 1981
- 12) 石川 周, 河辺章夫, 柴田純孝, 城 義政, 品川長夫, 由良二郎: 腹膜炎における分離細菌と抗生剤選択について。腹部救急診療の進歩, 4, 147~152, 1985
- 13) MADDOCKS, J. L. & M. J. ROBERT: "Indirect pathogenicity" of penicillinase-producing *Enterobacteria* in chronic bronchial infections. The Lancet, April 19, 793~795, 1969
- 14) ISHIKAWA, S.; U. HAYASHI, N. SHINAGAWA & J. YURA.: Combined therapy of Sulbactam during mixed infection with *E. coli* and *Bacteroides fragilis*. Abstracts of 13th International congress of Chemotherapy, 1983, Vienna

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN THE SURGICAL FIELD AND THERAPEUTIC EFFICACY OF CLAVULANIC ACID ON EXPERIMENTAL MIXED INFECTION

SHU ISHIKAWA, JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, YOSHIMASA TACHI,
AKIO KOBE, YOSHITAKA SHIBATA and KEIJI MASHITA
First Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School

Fundamental and clinical studies of BRL28500, a new combined antibiotic consisting of one part clavulanic acid (CVA) plus 15 parts ticarcillin (TIPC), were performed in the surgical field, and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity : Against 77 strains of *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* and *P. aeruginosa*, antibacterial activities of BRL 28500 and TIPC were examined. BRL 28500 showed superior activity to TIPC against *S. aureus*, *E. coli* and *Klebsiella*, but similar to it against *P. aeruginosa*.

2) Bile excretion : On three patients, bile excretion of BRL28500 were examined. Bile levels of CVA were less than those of TIPC. On the patients with detection of bacteria in the bile, bile levels of TIPC after administration of BRL 28500 was higher than those of TIPC.

3) Clinical results : BRL28500 administered to 7 patients with surgical infections and the clinical results were excellent in 3 cases, good in 3 and poor in one. Overall efficacy rate was 85.7%. No side effect and no adverse reaction on laboratory findings could be found.

4) On the therapy for experimental mixed infection in rabbits infected with *E. coli* and *B. fragilis*, the significance of combined administration of TIPC with CVA was recognized, and furthermore a general idea of indirect pathogenicity was confirmed.