

外科領域感染症に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床使用成績

酒井克治・藤本幹夫・上田隆美

大阪市立大学医学部第2外科

光吉 聖

大阪市立桃山市民病院外科

土居 進

大阪市立北市民病院外科

前田貞邦・佐々木武也

藤井寺市立道明寺病院外科

森本 譲

東住吉森本病院外科

沢田 晃

恵王病院外科

政田明徳

三木自由ヶ丘病院外科

BRL 28500 は clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 の割合に配合し、 β -lactamase 産生菌にまで抗菌スペクトラムの拡大を目的とした注射用抗生物質製剤である。本剤 3.2g を 3名の健康成人に 30分点滴静注した時の血清中 TIPC 濃度は、点滴終了時にピーク値平均 329.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し、血清中 CVA 濃度ピーク値 16.2 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

尿中へは6時間までに、TIPC は 78.3%、CVA は 61.2% が排泄された。

創液内へは1時間後から移行がみとめられ、TIPC 濃度は徐々に増加し、5~6時間で 36.9 $\mu\text{g/ml}$ を示した。しかし、CVA 濃度は 0.4~0.8 $\mu\text{g/ml}$ にとどまっていた。

胆汁中へは症例により差をみとめるものの、胆汁中 TIPC 濃度は、1例では1~2時間で 192.9 $\mu\text{g/ml}$ 、4~5時間で 168.9 $\mu\text{g/ml}$ の2峰性を示し、CVA 濃度は TIPC と同様 1~2時間で 2.7 $\mu\text{g/ml}$ 、4~5時間で 1.6 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

他の1例では1~2時間に TIPC 107.8 $\mu\text{g/ml}$ 、CVA 3.3 $\mu\text{g/ml}$ の胆汁移行を示した。

本剤を外科領域の感染症 23例に投与し、著効8、有効8、やや有効3、無効4、有効率 69.6% を得た。

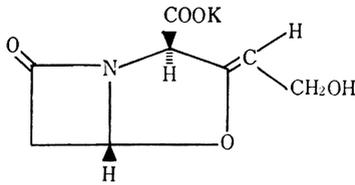
疾患別にみると、胆管炎5例中4例、術後腹腔内感染6例中4例、腹膜炎3例中2例、術後創感染4例中4例、その他2例中2例に効果がみられた。

副作用は1例もみとめられなかったが、臨床検査値異常として好酸球増多1例、GOT・GPT 値の軽度上昇が2例にみとめられた。

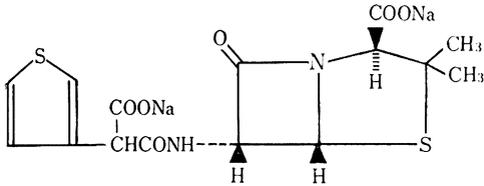
BRL 28500 は clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の割合で配合された注射用の抗生物質製剤である。その目的とするところは β -lactam 剤耐性菌、すなわち、 β -lactamase 産生菌に対する抗菌スペクトラムの拡大である。

TIPC はグラム陽性菌からグラム陰性菌にまで強い殺菌力を有するが、ペニシリンナーゼ型の β -lactamase には加水分解をうけやすい。CVA は β -lactamase のうち特にペニシリンナーゼ型、オキシイミノセファロスポリナーゼ型のものに強い阻害作用を有する¹⁾。したがって、

Fig.1 Chemical structure of BRL 28500



Potassium clavulanate

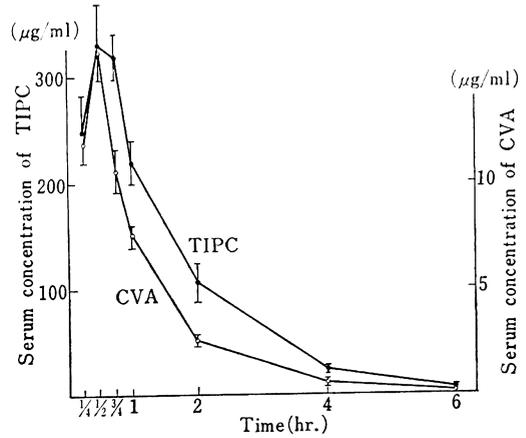


Sodium ticarcillin

TIPCとCVAを配合すればβ-lactamaseに対する安定性が増し、抗菌スペクトラムおよび抗菌力の増大、増強が期待される²⁾。しかし、CVAが十分なβ-lactamase阻害効果を発揮するためにはCVA 2.0~2.5 μg/mlの血清中濃度が1~2時間持続する必要がある¹⁾。このことから、CVAとTIPCを1:15に配合したBRL 28500製剤が設定された (Fig.1)。

BRL 28500は安全性において問題はなく、TIPCとCVAの薬動学をみてもそれぞれの単剤とほぼ同様で、良好な血清中濃度がえられる他、尿中へも速やかに排泄されることが判明している³⁾。そこで、われわれは

Fig.2 Serum concentration of TIPC and CVA following D.I. (30 min.) administration of BRL 28500 (3.2 g) in healthy 3 male volunteers



本剤を外科領域の感染症に使用するとともに、その体内動態についても検討を加えたのであわせて報告する。なお、われわれは本剤1バイアル 3.2g (TIPC 3g+CVA 0.2g)のみを使用した。

I. 体内動態

1. 血清中濃度および尿中排泄量

健康成人3名にBRL 28500 3.2gを30分かけて点滴静注し、その時の血清中および尿中のTIPCおよびCVA濃度を測定した。なお、TIPCの測定には*P. aeruginosa* NCTC 10701株を、CVA測定には*K. pneumoniae* ATCC 29665株を検定菌とするカップ法を用いた。また、血清の希釈および標準希釈液の作製にはヒト血清

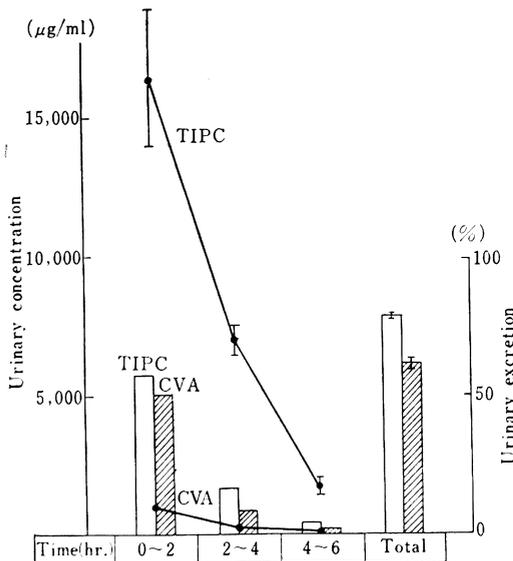
Table 1 Serum concentration of TIPC and CVA following D.I. (30min.) administration of BRL 28500 (3.2g) in healthy 3 male volunteers

No.	Name	Age	Weight (kg)	Height (cm)	Time(hr.)		1/4	1/2	3/4	1	2	4	6
					Drug								
1	T.K.	23	58	168	TIPC (μg/ml)		222.6	317.2	341.6	229.8	106.7	25.9	6.2
					CVA (μg/ml)		11.2	16.0	10.4	7.5	2.6	0.6	0.2
2	M.M.	26	60	173	TIPC (μg/ml)		234.3	293.6	297.5	197.3	91.3	20.7	4.2
					CVA (μg/ml)		11.9	15.0	9.7	7.0	2.4	0.6	0.2
3	M.S.	24	56	168	TIPC (μg/ml)		254.4	376.5	319.3	234.8	123.7	27.8	5.7
					CVA (μg/ml)		14.4	17.7	11.9	8.2	2.8	0.7	0.2
Mean ±S.D.	24.3 ±1.53	58.0 ±2.00	169.7 ±2.89	TIPC (μg/ml)		237.1 ±16.06	329.1 ±42.70	319.5 ±22.03	220.6 ±20.38	107.2 ±16.19	24.8 ±3.65	5.4 ±1.00	
				TIPC (μg/ml)		12.5 ±1.67	16.2 ±1.39	10.7 ±1.12	7.6 ±0.58	2.6 ±0.20	0.6 ±0.03	0.2 ±0.01	

Table 2 Urinary excretion of TIPC and CVA following D.I. (30min.) administration of BRL 28500 (3.2g) in healthy 3 male volunteers

Case	Time (hr.)		0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	Total
	Drug					
1 T.K.	TIPC	Excre. (%)	59.1	16.5	4.1	79.7
		Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	18,650.1	6,419.0	1,476.5	—
	CVA	Excre. (%)	50.8	10.0	1.8	62.6
		Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	1,067.9	259.3	41.6	—
2 M.M.	TIPC	Excre. (%)	57.0	16.1	3.9	77.0
		Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	17,089.3	7,431.9	1,959.9	—
	CVA	Excre. (%)	48.5	8.0	2.1	58.6
		Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	969.7	246.1	71.8	—
3 M.S.	TIPC	Excre. (%)	56.8	17.1	4.2	78.1
		Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	13,731.6	6,850.9	1,507.1	—
	CVA	Excre. (%)	52.4	8.1	1.9	62.4
		Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	844.9	215.3	43.9	—
Mean	TIPC	Excre. (%)	57.63	16.56	4.07	78.27
		Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	16,490.3	6,900.6	1,647.8	—
	CVA	Excre. (%)	50.57	8.70	1.93	61.20
		Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	960.8	240.2	52.43	—

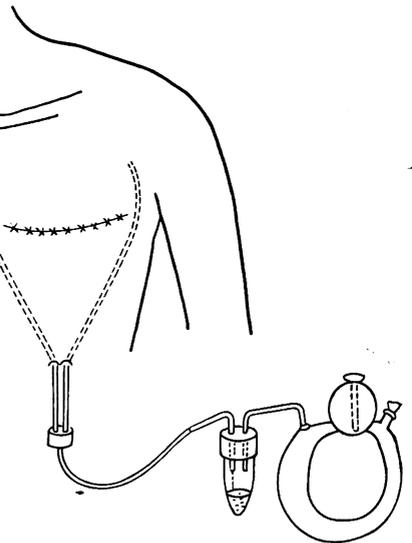
Fig. 3 Urinary excretion of TIPC and CVA following D.I. (30 min.) administration of BRL 28500 (3.2 g) in healthy 3 male volunteers



を、尿およびその他の検体の希釈には 0.1 M citrate buffer 液 (pH 6.5) を用いた。

本剤 3.2 g 点滴開始 15 分後の血清中 TIPC 濃度は平

Fig. 4 Exudate fluid collection method from postmastectomized wound



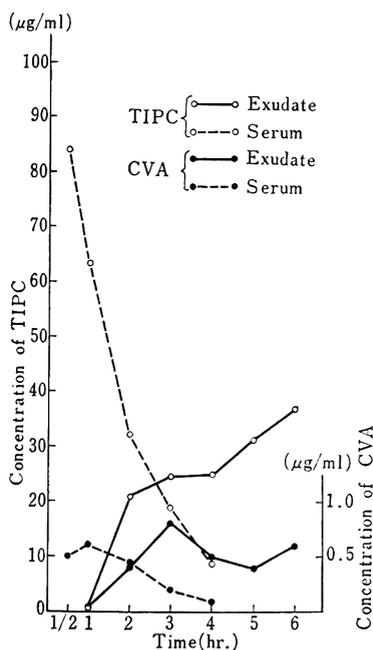
均 237.1 $\mu\text{g/ml}$, 30 分後 (点滴終了時) にピーク値平均 329.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 45 分後平均 319.5 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後平均 220.6 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後平均 107.2 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後平均 24.8 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後平均 5.4 $\mu\text{g/ml}$ となった。

Table 3 Exudate concentration of TIPC and CVA following I.V. administration of BRL 28500 (3.2g) in the patients after mastectomy (n=5)

Case	Time (hr.) Drug (μg/ml)	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6
		A	TIPC CVA	0.9 N.D.	17.2 0.5	38.0 1.0	30.6 0.6
B	TIPC CVA	N.D. N.D.	N.D. N.D.	2.1 N.D.	N.D. N.D.	N.D. N.D.	— —
C	TIPC CVA	N.D. N.D.	34.1 N.D.	N.D. N.D.	10.2 N.D.	8.4 N.D.	4.7 N.D.
D	TIPC CVA	N.D. 0.1	10.5 0.2	33.2 0.5	56.2 0.4	83.0 0.7	80.1 0.9
E	TIPC CVA	N.D. N.D.	N.D. N.D.	N.D. N.D.	2.9 N.D.	14.3 0.2	26.0 0.2
Mean	TIPC CVA	— —	20.6 0.4	24.4 0.8	25.0 0.5	32.3 0.4	36.9 0.6

N.D. : Not detected (TIPC : <0.78μg/ml, CVA : <0.08μg/ml)

Fig. 5 Mean serum and exudate concentration of TIPC and CVA following I.V. administration of BRL 28500 (3.2 g) in the post-mastectomized patients (n=5)



血清中 CVA 濃度も 30 分後 (点滴終了時) にピーク値 16.2 μg/ml を示し, 2 時間後平均 2.6 μg/ml, 6 時間後平均 0.2 μg/ml となった。したがって, CVA 濃度は 2 時間後まで 2.5 μg/ml 以上に保たれていた (Table 1,

Fig. 2)。

同時に測定した尿中 TIPC 濃度は 2 時間までに平均 16,490 μg/ml, 2~4 時間で平均 6,900 μg/ml, 4~6 時間で平均 1,647.8 μg/ml, 尿中 CVA 濃度は 2 時間までに平均 961 μg/ml, 2~4 時間で平均 240 μg/ml, 4~6 時間で平均 52.4 μg/ml となった。一方, 尿中排泄率を算定すると, TIPC は 2 時間までに 57.6%, 6 時間までに 78.3% が, CVA は 2 時間までに 50.6%, 6 時間までに 61.2% が排泄された。両剤とも尿中排泄は良好といえる (Table 2, Fig. 3)。

2. 創液内移行

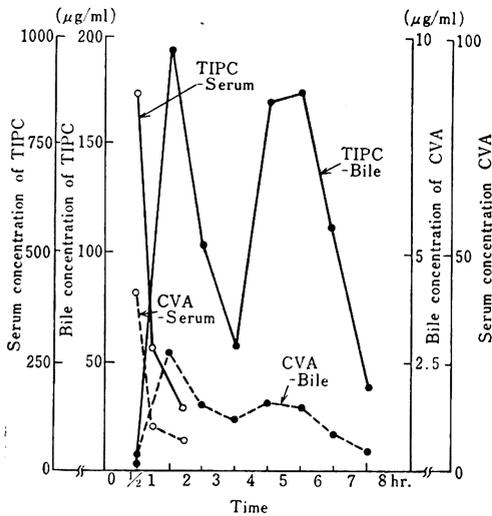
乳癌術後患者で創部ドレーンからの排液がほとんど血性でなくなった術後 7~10 日目に本剤 3.2 g を one shot 静注し, 血中ならびに創液内濃度を測定した。創液採取は Fig. 4 のように行った。すなわち, ポータブル吸引器とドレーンの間に気管吸引用キット (住友ベークライト株式会社製) を介在させ, 試験管内に蓄積させた創液を経時的に採取した (Fig. 4)。

創液内 TIPC 濃度は 1 時間までにはほとんど検出されず, 1~2 時間で平均 20.6 μg/ml, 2~3 時間で平均 24.4 μg/ml, 3~4 時間で平均 25.0 μg/ml, 4~5 時間で平均 32.3 μg/ml, 5~6 時間で平均 36.9 μg/ml とおくれで移行が高まる傾向がみとめられた。創液内 CVA 濃度もやはり 1 時間後から検出されるが, その濃度は 0.4~0.8 μg/ml にすぎず, 有効濃度 2~2.5 μg/ml には達しなかった (Table 3, Fig. 5)。

Table 4 Background of two patients investigated for biliary concentration of BRL 28500

Case	Name	Disease	Routes of bile collected	Liver function			
				GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KAU)	Total bilirubin (mg/dl)
1	S.U. 63y. M	Pancreas-head cancer	PTCD-tube	17	12	6.9	0.2
2	K.B. 58y. F	Pancreas-head cancer	PTCD-tube	29	36	19.6	1.56

Fig. 6 Serum and bile concentration of TIPC and CVA following D.I. (30 min.) administration of BRL 28500 (3.2 g) (Case 1)



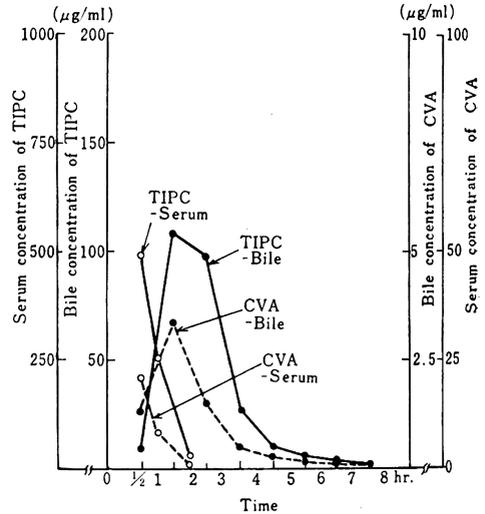
Serum levels (µg/ml)	Time (hr.)	1/2	1	2					
	TIPC	868.6	284.7	145.0					
	CVA	40.8	10.3	7.2					
Bile levels (µg/ml)	Time (hr.)	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~7	7~8
	TIPC	1.6	192.9	103.5	58.4	168.9	174.2	106.8	38.5
	CVA	0.3	2.7	1.5	1.2	1.6	1.5	0.9	0.5
Bile volume (ml)		14	24	40	32	13	14	25	46

3. 胆汁中濃度

膵頭部癌で閉塞性黄疸があるため、PTCD が行われた2例 (Table 4) に BRL 28500 3.2 g を30分間点滴静注したのちの血清中ならびに胆汁中濃度を測定した。

症例1 (63歳, 男) の血清中 TIPC 濃度は30分後 868.6 µg/ml, 1時間後 284.7 µg/ml, 2時間後 145.0 µg/ml を示した。血清中 CVA 濃度は30分後 40.8 µg/ml, 1時間後 10.3 µg/ml, 2時間後 7.2 µg/ml となった。一方, 胆汁中 TIPC 濃度は1時間までに 1.6

Fig. 7 Serum and bile concentration of TIPC and CVA following D.I. (30 min.) administration of BRL 28500 (3.2 g) (Case 2)



Serum levels (µg/ml)	Time (hr.)	1/2	1	2					
	TIPC	489.4	250.0	29.5					
	CVA	20.6	8.3	1.2					
Bile levels (µg/ml)	Time (hr.)	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~7	7~8
	TIPC	9.4	107.8	97.4	27.2	9.9	5.3	2.8	1.0
	CVA	1.3	3.3	1.5	0.5	0.3	0.2	0.1	0.1
Bile volume (ml)		34	26	25	35	24	25	25	29

µg/ml, 1~2時間で 192.9 µg/ml, 2~3時間で 103.5 µg/ml, 3~4時間で 58.4 µg/ml と減少したが, 4~5時間で 168.9 µg/ml に再び増加し, 2峰性の曲線を描いた。胆汁中 CVA 濃度もやはり TIPC と同様, 2峰性を描き, 1~2時間に 2.7 µg/ml, 4~5時間に 1.6 µg/ml を示した (Fig. 6)。

症例2 (58歳, 女) の血清中 TIPC 濃度は30分後 489 µg/ml, 1時間後 250 µg/ml, 2時間後 29.5 µg/ml となった。血清中 CVA 濃度は30分後 20.6 µg/

Table 5-1 Clinical effects of BRL 28500

Case No.	Age Sex	Diseases (Underlying disease)	Isolated Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$) or disc				β -lactamase	Treatment		Surgical treatment	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
				BRL 28500	TIPC	+CVA(2)*	Dose (g)/day		Days	Total (g)				
1	72 F	Postoperative pneumonia (Esophageal cancer)	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁸ 6.25 25	10 ⁶ 3.13 25	10 ⁶ 3.13 25	10 ⁶ 1.56 25	10 ⁶ 1.56 25	3.2×1 3.2×2	1 14	92.8 D.I.	Fair	Replaced	Eosino ↑
2	56 M	Postoperative pneumonia (Lung cancer)	N.D.						3.2×2	9	57.6 D.I.	Poor	Unknown	None
3	43 M	Postoperative wound infection	<i>K. pneumoniae</i>	3.13	3.13	3.13	1.56	1.56	3.2×2	7	44.8 D.I.	Excellent	Eradicated	None
4	80 M	Postoperative wound infection (Sigmoid colon cancer)	<i>E. coli</i>						3.2×2	6	38.4 D.I.	Excellent	Eradicated	None
5	57 M	Postoperative wound infection (Transverse colon cancer)	(-)						3.2×2	8	51.2 D.I.	Excellent	Unknown	None
6	61 F	Postoperative wound infection (Rectum cancer)	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	0.78 6.25	1.56 200	0.78 100	0.78 3.13	0.78 1.56	3.2×2	9	57.6 D.I.	Good	Decreased	None
7	49 M	Cholangitis (Recurrence of stomach cancer)	<i>E. coli</i>	6.25	3.13	3.13	6.25	3.13	3.2×2	8	44.8 D.I.	Excellent	Unchanged	None
8	59 F	Cholangitis (Gall-bladder cancer)	<i>P. cepacia</i>	50	50	25	25	12.5	3.2×2	11	70.4 D.I.	Fair	Eradicated	None
9	59 F	Cholangitis (Gall-bladder cancer)	<i>P. aeruginosa</i>	100	50	25	50	25	3.2×2	7	44.8 D.I.	Good	Eradicated	GOT ↑ GPT ↑
10	56 M	Cholangitis (Bile duct cancer)	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	12.5 50	100 50	100 50	12.5 25	12.5 25	3.2×2	9	57.6 D.I.	Good	Replaced	None
11	50 F	Cholangitis (Colon cancer)	<i>E. cloacae</i> <i>B. fragilis</i>			(+) (-)			3.2×2	7	44.8 D.I.	Good	Decreased	None
12	55 F	Postoperative intraperitoneal infection (Esophageal cancer)	<i>E. faecium</i>	>800	>800	>800	>800	>800	3.2×2	8	51.2 D.I.	Good	Eradicated	GOT ↑ GPT ↑
13	73 F	Postoperative intraperitoneal infection (Stomach cancer)	<i>E. faecalis</i> <i>Peptostreptococcus</i>			(-) (+)			3.2×2	10	64.0 D.I.	Fair	Unchanged	None

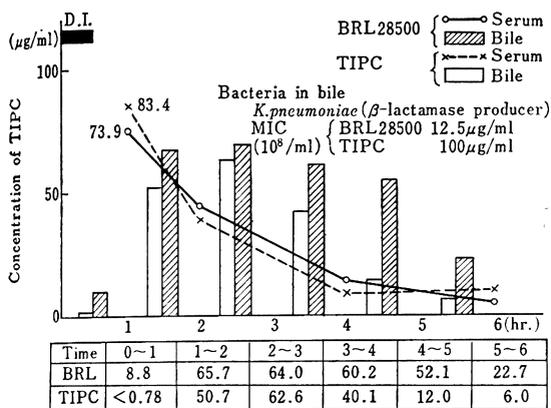
N.D.: Not done. * TIPC+CVA 2 $\mu\text{g/ml}$.

Table 5-2 Clinical effects of BRL 28500

Case No.	Age Sex	Diseases (Underlying disease)	Isolated Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$) or disc						β -lactamase	Treatment			Surgical treatment	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
				BRL 28500		TIPC		+CVA(2)*			Dose (g)/day	Days	Total (g)				
				10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6								
14	54 M	Postoperative intraperitoneal infection (Stomach cancer)	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	3.13 12.5 12.5	1.56 6.25 12.5	6.25 400 12.5	3.13 200 12.5	1.56 3.13 12.5	1.56 3.13 12.5	- + +	3.2×2	9	57.6 D.I.	Poor	Unchanged	None	
15	66 M	Postoperative intraperitoneal abscess (Gall-bladder cancer)	<i>E. faecium</i> <i>B. fragilis</i>	>800 12.5	>800 6.25	>800 >800	>800 200	>800 3.13	>800 1.56	- +	3.2×2	12	76.8 D.I.	Good	Decreased	None	
16	61 F	Postoperative intraperitoneal infection (Sigmoid colon cancer)	(-)								3.2×2	5	32.0 D.I.	Excellent	Unknown	None	
17	40 F	Postoperative intraperitoneal infection (Acute appendicitis)	<i>P. aeruginosa</i>				(+)				3.2×2	6	38.4 D.I.	Good	Eradicated	None	
18	48 F	Peritonitis due to perforation of the stomach cancer	(-)								3.2×2	8	54.4 D.I.	Excellent	Unknown	None	
19	18 F	Peritonitis due to perforative appendicitis	(-)								3.2×1 3.2×2	1 7	48.0 D.I.	Good	Unknown	None	
20	26 F	Peritonitis due to perforative appendicitis	<i>E. coli</i>				(+)				3.2×2	7	41.6 D.I.	Poor	Unchanged	None	
21	41 F	Sepsis (Recurrence of stomach cancer)	<i>Proteobacterium</i>				(-)				3.2×2	11	70.4 D.I.	Poor	Unknown	None	
22	49 M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i>	0.78	0.39	0.78	0.39	0.39	0.39	-	3.2×2	8	51.2 D.I.	Excellent	Eradicated	None	
23	44 F	Erysipelas (Eosinophilic granuloma)	N.D.								3.2×2	7	44.8 D.I.	Excellent	Unknown	None	

N.D.: Not done. * TIPC+CVA 2 $\mu\text{g/ml}$.

Fig. 8 Serum and bile concentration of TIPC and CVA following D.I. (30 min.) administration of BRL 28500 (3.2 g) and TIPC (3.0 g) (Cross-over)



ml, 1時間後 8.3 μg/ml, 2時間後 1.2 μg/ml となった。一方, 胆汁中 TIPC 濃度は1時間までに 9.4 μg/ml 移行したにすぎないが, 1~2時間には 107.8 μg/ml となりピーク値を示した。その後は徐々に減少し, 7~8時間で 1.0 μg/ml となった。胆汁中 CVA 濃度も1~2時間にピーク値 3.3 μg/ml を示した (Fig. 7)。以上のように症例によって移行パターンに差がみられたが, TIPC は比較的良好的胆汁移行を示した。しかし,

Table 6 Criteria for evaluating effectiveness of BRL 28500 on infectious diseases in the field of surgery

Excellent	The principal symptoms and signs disappear completely within 5 days after onset of the treatment.
Good	More than half of the symptoms and signs disappear within 7 days after onset of the treatment.
Fair	Anyone of the symptoms and signs disappear within 14 days after onset of the treatment.
Poor	Either none of the symptoms and signs disappear or their aggravation is observed after 14 days.

CVA の移行は必ずしも良好とはいえない。

次に胆道感染のある症例にまず TIPC 3.0 g を30分点滴静注して, 血清中および胆汁中濃度を測定した。同じ患者の48時間後に BRL 28500 3.2 g を30分点滴静注して同様の測定を行った。その結果は Fig. 8 に示すように, 血清中 TIPC 濃度は前後で差をみとめなかった。しかし, 胆汁中 TIPC 濃度は BRL 28500 投与後の方が高くなっていった。胆汁中からは β-lactamase 産生の

Table 7 Clinical evaluation of BRL 28500

Diagnosis	Number of cases	Clinical effect				Effectiveness (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Sepsis	1				1	0/1
Postoperative pneumonia	2			1	1	0/2
Cholangitis	5	1	3	1		4/5 (80.0)
Postoperative intraperitoneal infection	6	1	3	1	1	4/6 (66.7)
Peritonitis	3	1	1		1	2/3 (66.7)
Postoperative wound infection	4	3	1			4/4 (100.0)
Others*	2	2				2/2
Total	23	8	8	3	4	16/23 (69.6)

* Erysipelas and periproctal abscess

Table 8 Clinical response to BRL 28500 classified according to isolated organisms

Organisms		Clinical response				Effectiveness (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Monomicrobial infection	<i>E. faecium</i>		1			1/1
	<i>E. coli</i>	3			1	3/4 (75.0)
	<i>K. pneumoniae</i>	1				1/1
	<i>P. aeruginosa</i>		2			2/2
	<i>P. cepacia</i>			1		0/1
	<i>Propionibacterium</i>				1	0/1
	Sub total	4	3	1	2	7/10 (70.0)
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i>			1		0/1
	<i>E. faecalis</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1			1/1
	<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1			1/1
	<i>E. faecalis</i> + <i>Peptostreptococcus</i>			1		0/1
	<i>E. faecium</i> + <i>B. fragilis</i>		1			1/1
	<i>E. cloacae</i> + <i>B. fragilis</i>		1			1/1
	<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>				1	0/1
	Sub total		4	2	1	4/7 (57.1)
Total	4	7	3	3	11/17 (64.7)	

Table 9 Bacteriological responses on isolated organisms

	No. of strains	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Unknown	(%)*
<i>S. aureus</i>	1			1			1/1
<i>E. faecalis</i>	3			2	1		2/3 (66.7)
<i>E. faecium</i>	2	1			1		1/2
<i>E. coli</i>	6	2	1		3		2/6 (33.3)
<i>E. cloacae</i>	1				1		2/3 (66.7)
<i>K. pneumoniae</i>	4	3		1			4/4 (100.0)
<i>P. aeruginosa</i>	3	2			1		
<i>P. cepacia</i>	1	1					1/1
<i>Peptostreptococcus</i>	1	1					1/1
<i>Propionibacterium</i>	1					1	
<i>B. fragilis</i>	2	2					2/2
Total	25	12	1	4	7	1	16/24 (66.7)

K. pneumoniae が検出されたので、この菌によって胆汁中の TIPC が分解され濃度が低くなったものと考えられた。

II. 臨床効果

外科領域の感染症 23 例に本剤を投与した。その内訳は術後肺炎 2 例、胆管炎 5 例、術後腹腔内感染 6 例、腹膜炎 3 例、術後創感染 4 例、敗血症 1 例、その他 2 例である。

本剤 1 回投与量は全て 3.2 g とし、1 日 2 回点滴静注した。投与期間は 5 日から 15 日、総投与量は 32.0 g から 92.8 g となる (Table 5)。

臨床効果の判定は Table 6 に従って行った。その結果、著効 8 例、有効 8 例、やや有効 3 例、無効 4 例となり有効率は 69.6% (16/23) となった。疾患別有効率をみると Table 7 のように敗血症の 1 例と術後肺炎の 2 例はともに有効以上とは判定されなかった。胆管炎 5 例中 4 例 (80%)、術後腹腔内感染 6 例中 4 例 (66.7%)、腹膜炎 3 例中 2 例 (66.7%)、術後創感染 4 例中 4 例 (100%)、その他 2 例中 2 例 (100%) が有効以上と判定された。全症例中無効と判定された 4 例のうち 2 例についてのべる。敗血症の 1 例は 41 歳、女。胃癌のため胃全摘術をうけたが、2 年後直腸周囲に転移を来した。そ

こで直腸切断、膀胱部分切除、子宮全摘術を行ったが、術後膀胱・腔瘻を形成した。癌が残存しているため瘻孔は閉鎖せず、癌性腹膜炎に進展、さらに敗血症を発生した。本剤 3.2 g、1 日 2 回点滴静注し、11 日間つづけたが効果はみとめられなかった。本例は癌末期の重症患者であるため、効果がえられなかったものとする。もう 1 例は術後肺炎の症例で 56 歳、男。肺癌で開胸したが切除不能であった。術後高熱が持続し、敗血症も疑われたが血中から菌は証明されず、肺感染と診断した。本剤 1 日 6.4 g を 9 日間投与したが効果はみとめられなかった。おそらく残存した肺癌のための 2 次感染があるためと思われる。

次に分離菌別に臨床効果をみると、単一菌感染 10 例中 7 例が有効であった。特に *E. coli*、*P. aeruginosa* の感染例に有効例が多かった。しかし、複数菌感染には 7 例中 4 例しか有効例がえられなかった。したがって、菌が検出された 17 例中 4 例著効、7 例有効、有効率 64.7% となった (Table 8)。一方、個々の菌別にその細菌学的効果をみると *E. faecalis*、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*、*B. fragilis* の除菌効果はすぐれていた。なかでも、従来ペニシリン剤に耐性菌が多かった *Klebsiella* に対して除菌効果がすぐれているのが注目される。し

Table 10 Comparison of MIC between TIPC and BRL28500

Organisms isolated	Case No.	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				β -lactamase production
		TIPC		BRL 28500		
		10^8	10^6	10^8	10^6	
<i>S. aureus</i>	1	6.25	3.13	6.25	3.13	+
<i>E. faecalis</i>	1	25.	25	25	25	-
	10	50	50	50	50	-
<i>E. faecium</i>	12	>800	>800	>800	>800	-
	15	>800	>800	>800	>800	-
<i>E. coli</i>	6	1.56	0.78	0.78	0.78	-
	7	3.13	3.13	6.25	3.13	+
	14	6.25	3.13	3.13	1.56	-
	22	0.78	0.39	0.78	0.39	-
<i>K. pneumoniae</i>	3	3.13	1.56	3.13	1.56	-
	6	200	100	6.25	6.25	+
	10	100	100	12.5	12.5	+
	14	400	200	12.5	6.25	+
<i>P. aeruginosa</i>	9	50	25	100	25	-
	14	12.5	12.5	12.5	12.5	+
<i>P. cepacia</i>	8	50	25	50	25	+
<i>B. fragilis</i>	15	>800	200	12.5	6.25	+

Table 11-1 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Plate ($\times 10^4$)	Prot. (Sec)	GOT (IU)	GPT (IU)	AI-P (KAU)	T. Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1	B	371	11.2	34.2	10,000	4	11.8	32	69	14.8	3.9	69	1.3	149	6.2	108
	A	369	11.5	34.0	7,500	12	10.3	26	53	12.0	1.5	15	0.7	142	3.3	97
2	B	377	10.8	32.4	29,600	1	10.2	24	31	18.8	0.5	17	0.7	144	4.2	105
	A	448	13.0	38.6	37,800	0	53.3	17	21	—	2.2	15	—	—	—	—
3	B	486	15.8	45.0	14,900	2	—	27*	15*	7.3	0.9	16	0.9	139	3.8	100
	A	440	14.8	39.1	7,000	—	—	15*	15*	7.0	0.4	11	0.9	141	4.5	103
4	B	320	8.1	26.0	6,200	0	—	23*	15*	6.7	0.6	11	1.2	136	3.7	97
	A	314	7.9	25.0	7,900	0	20.0	33*	24*	10.1	1.0	10	0.8	137	4.2	102
5	B	378	14.3	40.9	8,100	0	—	21	10	10.7	2.7	9.3	0.7	136	4.3	97
	A	401	14.2	40.7	6,500	6	16.8	58	50	24.6	1.5	14.4	0.8	137	4.7	100
6	B	354	10.4	34.1	7,800	0	—	23	19	5.0	0.6	9	0.8	136	4.5	102
	A	384	11.6	35.9	3,000	2	11.4	58	42	9.8	0.8	11	0.7	138	4.2	100
7	B	337	10.3	31.2	23,600	0	16.0	68*	70*	39.1	8.64	18	—	141	3.4	100
	A	333	10.8	30.9	8,300	—	38.0	22*	37*	26.7	4.56	18	—	138	4.9	100
8	B	421	12.8	38.3	10,400	0	—	37	39	33.0	3.6	10	0.7	141	4.3	101
	A	323	10.0	29.7	6,700	3	20.2	61	46	48.8	2.9	6	0.7	140	3.8	103
9	B	365	11.1	32.2	6,200	2	—	33	30	31.4	2.4	12.4	0.5	141	4.7	101
	A	370	10.6	32.7	9,800	7	25.1	142	84	35.2	3.8	13.9	0.5	136	3.9	91
10	B	332	11.6	35.7	14,300	2	12.0	73*	50*	76.2	13.5	8.1	0.71	141	4.3	104
	A	335	11.3	35.8	6,300	—	—	42*	32*	51.1	8.16	8.4	1.31	142	4.1	102
11	B	353	10.9	30.9	4,600	0	—	52	36	13.8	1.9	16	0.7	139	4.1	102
	A	320	9.8	29.3	3,700	5	20.4	47	39	15.5	0.9	13	0.7	136	4.6	106
12	B	392	11.7	36.1	13,600	5	—	35	37	8.5	0.3	16	0.9	139	4.8	96
	A	382	11.6	33.7	7,300	9	65.5	74	71	9.4	0.4	18	0.8	139	4.7	100

B : Before A : After * KU

Table 11-2 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Plate ($\times 10^4$)	Prot. (Sec)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KAU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
13	B	489	13.8	42.3	6,300	0	39.1	81	60	22.9	0.6	21	0.8	131	4.9	95
	A	366	10.8	31.7	8,300	0	26.2	124	151	20.3	9.2	17	0.8	133	4.9	98
14	B	402	12.6	38.1	9,900	1	25.7	28	24	10.8	0.9	10	0.8	124	4.5	90
	A	292	9.1	27.3	6,700	3	22.2	35	32	13.8	0.7	—	—	—	—	—
15	B	369	11.1	31.5	5,100	—	20.9	46*	38*	32.2	1.1	14	—	130	4.3	96
	A	371	11.3	32.2	3,400	—	19.8	29*	17*	22.5	0.3	7	—	142	3.8	96
16	B	427	13.0	40.0	12,000	—	23.0	24*	14*	7.6	0.4	13	1.1	145	4.2	102
	A	—	—	—	—	—	—	18*	16*	6.6	0.8	18	1.0	141	4.1	99
17	B	338	10.0	29.4	3,800	2	28.0	23	13	4.9	0.4	9.9	0.6	139	4.0	100
	A	348	10.1	29.7	2,900	5	26.0	21	13	4.1	0.3	11.9	0.7	142	4.0	103
18	B	290	6.4	21.2	12,400	—	—	12*	12*	3.9	0.6	17.4	0.86	138	3.4	100
	A	421	10.9	33.7	6,800	1	35.0	12*	22*	4.5	0.6	9.3	0.75	146	3.8	102
19	B	400	12.5	35.6	10,700	1	17.0	20*	10*	5.5	0.2	12.9	1.06	141	4.0	100
	A	433	13.1	38.5	6,300	4	26.0	27*	17*	4.9	0.8	17.1	0.78	145	4.9	102
20	B	423	12.4	36.8	15,600	—	51.2	7*	6*	4.4	0.3	7	0.6	132	3.6	93
	A	388	11.6	33.9	13,900	—	47.4	8*	10*	6.0	0.3	6	0.6	137	3.6	89
21	B	280	9.6	27.4	24,800	0	30.4	14	25	7.0	0.8	13	1.0	139	2.3	100
	A	262	8.2	23.8	8,900	1	31.4	30	23	9.7	1.0	16	0.8	140	4.2	110
22	B	436	13.7	39.1	14,300	2	25.1	35*	24*	8.5	0.3	7	0.8	146	4.0	100
	A	432	13.3	38.7	5,700	2	19.3	29*	31*	7.8	0.3	10	0.8	142	3.9	102
23	B	412	12.9	37.6	11,300	0	16.0	12*	20*	3.7	1.0	9.8	0.57	145	3.8	104
	A	408	12.7	37.4	5,600	3	24.0	20*	25*	3.0	0.9	12.3	1.03	143	4.5	104

B : Before A : After * KU

Table 12 Abnormal laboratory findings

Case No.	Sex Age	Infection	Dosage schedule		Item
		Underlying disease	Dose (g)×times×days	Total dose (g)	
1	F 72	Postoperative pneumonia	3.2×2×15	92.8	Eosino. 4→12→2
		Cancer of the esophagus			
9	F 59	Postoperative cholangitis	3.2×2×7	44.8	GOT 33→142→32 GPT 30→84→19
		Cancer of the gallbladder			
12	F 55	Postoperative intraperitoneal infection	3.2×2×8	51.2	GOT 35→61→74 GPT 37→58→71
		Cancer of the esophagus			

たがって不明1株を除いた。24株中16株(除菌率66.7%)が消失した(Table 9)。

β -lactamase産生の有無が検索された17株中8株に β -lactamaseがみとめられた。特に症例14由来の*K. pneumoniae*の1株はTIPCに対するMICは接種菌量 10^8 cells/mlで400 μ g/ml, 10^6 cells/mlで200 μ g/mlであったが、BRL 28500に対するMICは 10^8 cells/mlで12.5 μ g/ml, 10^6 cells/mlで6.25 μ g/mlと感受性は良好になった。また、症例15由来の*B. fragilis*の1株もTIPCに対するMICは 10^8 cells/mlで>800 μ g/ml, 10^6 cells/mlで200 μ g/mlと高度耐性であったが、BRL 28500に対するMICは 10^8 cells/mlで12.5 μ g/ml, 10^6 cells/mlで6.25 μ g/mlと感受性の回復がみとめられた(Table 10)。これらの結果が良好な除菌効果にあらわれたものと考えられる。

III. 副作用

本剤投与による重篤な副作用は1例もみとめなかった。しかし、臨床検査値異常を来たした症例が3例あった。好酸球数が $500/\text{mm}^3$ 以上になったもの1例(症例1)、GOT・GPT値の上昇したもの2例(症例9, 12)がみられた。好酸球増多のみとめられた症例は食道癌術後の患者で本剤投与前好酸球数4% ($400/\text{mm}^3$)であったが、本剤投与5日目に12% ($1,344/\text{mm}^3$)まで増加した。しかし、投与終了時(14日目)には2% ($150/\text{mm}^3$)に減少していた。GOT・GPT値が上昇した2例のうち1例(症例9)はGOT 33→142, GPT 30→84となったが、本例は基礎疾患として胆のう癌があるので、原疾患による影響もある。他の1例はGOT 35→74, GPT 37→71と軽度の上昇がみられた。本例では好酸球が5% ($680/\text{mm}^3$)→9% ($659/\text{mm}^3$)になったが、好酸球数に変化がなかったので異常とはしなかった(Table 11, 12)。

IV. 考察

Penicillinやcephalospolinなど β -lactam系抗生剤は、 β -lactamaseに安定な薬剤を求めて開発がすすめられている。一方、既存の抗生剤に β -lactamase阻害剤を

組合せ、その薬剤の抗菌力の増強拡大を試みている。この系統のものにはamoxicillin (AMPC)とCVA⁴⁾、ampicillin (ABPC)とsulbactam (SBT)⁵⁾、cefoperazone (CPZ)とSBT⁶⁾を組合せた配合剤があり、従来感受性のなかった耐性菌にまで抗菌スペクトラムが拡大されている。本剤もこの考えから開発されたものである。

CVAはpenicillinase型およびpenicillinaseとcephalospolinaseの中間の性質をもつIc型 β -lactamaseと不可逆的に結合し、これを永久不活化するが、Ia型、Ib型 β -lactamaseは不活化できない⁷⁾。TIPCは逆にIa、Ib、Id型の β -lactamaseには安定であるので、CVAをTIPCと組合せたBRL 28500はR因子保有株または染色体支配のpenicillinaseを多量につくる*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*、*B. fragilis*等には優れた抗菌力を示す。*Serratia*、*Citrobacter*、*Enterobacter P. aeruginosa*に対する抗菌力は必ずしも良好とはいえないが、*Citrobacter*および*Enterobacter*にはCVA自身の抗菌作用も加わって感受性は増強されている⁸⁾。

われわれの成績でも*K. pneumoniae*、*B. fragilis*には著明な抗菌力の改善がみとめられ、それが臨床効果、細菌学的効果に反映されたものと考えられる。

本剤を経静脈的に投与した場合、血中、尿中、胆汁中にCVA 2.0~2.5 μ g/ml 1時間以上持続がみとめられたが、創液中へのCVAの移行は不良であった。

本剤は敗血症1例、術後肺炎1例、術後腹腔内感染1例および腹膜炎1例の計4例に無効であったが、胆管炎(80%)、術後腹腔内感染(66.7%)、腹膜炎(66.7%)、術後創感染(100%)、その他(100%)にはすぐれた臨床効果を示した。副作用はみとめられず、臨床検査値異常が3例に発生したが、その程度は軽く、本剤の安全性は高いものと考えられる。

したがって、本剤は*E. coli*、*Klebsiella*、*B. fragilis*などの検出頻度の高い腹腔内感染症や胆道感染症が適応と考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) PAISLEY, J. W. & J. A. WASHINGTON II: Combined activity of clavulanic acid and ticarcillin against ticarcillin-resistant, Gram-Negative bacilli. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14(2): 224~227, 1978
- 3) BENNET, S. BENNET, S.; R. Wise, D. Weston & J. Dent.: Pharmacokinetics and tissue penetration of ticarcillin combined with clavulanic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23(6): 831~834, 1983
- 4) 酒井克治, 他: 皮膚・軟部組織感染症に対する BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の臨床使用成績。 *Chemotherapy*, 30 (S-2): 387~396, 1982
- 5) 酒井克治, 他: 外科領域における皮膚・軟部組織感染症に対する Sultamicillin の臨床使用成績。 *Chemotherapy*, 33(S-2): 446~455, 1985
- 6) 澤田 晃, 他: 外科領域における Sulbactam/Cefoperazone の臨床使用成績。 *Chemotherapy*, 32(S-4): 442~448, 1984
- 7) 横田 健: β -lactamase 阻害剤と β -lactamase 抵抗性薬剤の将来。 *日本臨床*, 39 (1): 10~17, 1981

CLINICAL RESULTS ON BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) FOR VARIOUS INFECTIONS IN THE FIELD OF SURGERY

KATSUJI SAKAI, MIKIO FUJIMOTO and TAKAMI UEDA
Department of Surgery, Osaka City University Medical School,

HIJIRI MITSUYOSHI
Department of Surgery, Osaka city Momoyama Hospital

SADAKUNI MAEDA and TAKEYA SASAKI
Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

SUSUMU DOI
Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

YUZURU MORIMOTO
Department of Surgery, Higashi-sumiyoshi Morimoto Hospital

AKIRA SAWADA
Department of Surgery, Keio Hospital

AKINORI MASADA
Department of Surgery, Miki-jiyugaoka Hospital

BRL 28500 is an injectable antibiotic formulation of ticarcillin (TIPC) as the disodium salt and clavulanic acid (CVA) as the potassium salt in the ratio of 15 parts to 1 part. The formulation with the β -lactamase inhibitor CVA is intended to broaden the antibacterial spectrum of TIPC to additionally encompass many β -lactamase producing bacteria.

When BRL 28500 (3.2 g) was administered to 3 normal adults by drip infusion over 30 minutes, the mean blood levels of TIPC and CVA achieved at the end of the administration were 329.1 $\mu\text{g/ml}$ and 16.2 $\mu\text{g/ml}$ respectively. Urinary excretion in the 6 hours following dosing were 78.3% for TIPC and 61.2% for CVA of the administered dose.

Transfer to the exudate was detectable 1 hour after the commencement of dosing with TIPC concentrations increasing gradually to peak at 36.9 $\mu\text{g/ml}$ at 5~6 hours. However CVA concentrations were no higher than 0.4~0.8 $\mu\text{g/ml}$.

Although biliary excretion differed somewhat between subjects, concentrations of TIPC achieved in the bile of one subject showed a biphasic pattern with a peak of 192.9 $\mu\text{g/ml}$ at 1~2 hours and a second peak of 168.9 $\mu\text{g/ml}$ at 4~5 hours. Similarly for CVA, peaks of 2.7 $\mu\text{g/ml}$ and 1.6 $\mu\text{g/ml}$ were found at 1~2 hours and 4~5 hours respectively. In another subject, the bile concentrations reached 107.8 $\mu\text{g/ml}$ TIPC and 3.3 $\mu\text{g/ml}$ CVA at 1~2 hours.

BRL 28500 was also administered to 23 patients with surgical infections. Clinical assessment was rated excellent in 8, good in 8, fair in 3 and poor in 4, giving an overall efficacy rate of 69.6%. By disease, BRL 28500 was found to be effective in 4 out of 5 cases of cholangitis, 4 of 6 cases of postoperative intraperitoneal infection, 2 of 3 cases of peritonitis, 4 of 4 cases of traumatic infections and 2 of 2 cases of other disease.

Side effects were observed in none of the cases treated and abnormal laboratory examination values were limited to eosinophilia in 1 case and mild increases of GOT and GPT in 2 cases.