

## BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の外科領域における臨床的検討

山本 博・木梨 守・三股俊夫・志村秀彦

福岡大学医学部第一外科教室

$\beta$ -lactamase 阻害剤である clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) の 1:15 の合剤である BRL 28500 を外科的感染症 7 例に使用して次のような成績を得た。

すなわち術創感染 3 例、術後腹腔内感染 4 例に対し BRL 28500 1 回量 1.6 g を 1 日 2 回静脈内に 5~7 日間投与した総合臨床効果は、有効 4、やや有効 2、無効 1 で有効率 57.1% であった。疾患別では創感染 3 例中 2 例に有効、1 例にやや有効で、腹腔内感染 4 例中 2 例に有効、やや有効 1、無効 1 の成績であった。

細菌学的には、*S. aureus*, Coagulase (-) *Staphylococcus*, *Streptococcus* sp. 各 1 株、*E. coli* 3 株、*P. aeruginosa* 2 株を分離した。本剤投与によって除菌されたものは Coagulase (-) *Staphylococcus* 1, *Streptococcus* sp. 1, *E. coli* 2 株であった。菌量の減少を見たものは *S. aureus* 1, *E. coli* 1, *P. aeruginosa* 1, 不変であったものは *P. aeruginosa* 1 株であった。

臨床的には *P. aeruginosa* 感染の 2 例に対しては十分な効果はみられなかったが、他の起炎菌による外科的感染症には十分な効果を認め、その有用性について満足すべき結果を得た。

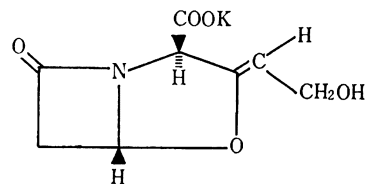
BRL 28500 は clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の割合で配合した注射用抗生物質である。

CVA は英国ビーチャム社が *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 より産生される抗生物質として開発した  $\beta$ -lactamase 阻害剤である。CVA そのものは抗菌力が弱く単独で抗菌剤として臨床応用することは出来ないが、細菌が産生する  $\beta$ -lactamase と不可逆的に結合してその酵素活性を不活化する作用を持っている<sup>1)</sup>。そのため  $\beta$ -lactam 系抗生物質と併用することにより  $\beta$ -lactam 産生菌に対してもその  $\beta$ -lactam 剤本来の抗菌力を発揮させることが可能である<sup>2)</sup>。

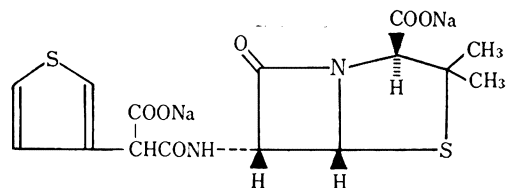
TIPC はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して広範囲で強力な殺菌力を有する注射用 penicillin 系抗生物質で、忍容性が良好であることから主として中等症から重症の感染症に広く使用されている。また、TIPC は CVA の阻害作用の弱い cephalosporinase 型の  $\beta$ -lactamase には安定であるが、CVA の阻害作用の強い penicillinase 型の  $\beta$ -lactamase には加水分解を受けやすいので TIPC と CVA の配合剤である BRL 28500 はいずれの型の  $\beta$ -lactamase に対しても安定であると期待される<sup>3)</sup>。

TIPC についてはすでに広く臨床的に用いられその安全性については確立され、CVA との配合剤についても安全性試験で確かめられている。また、BRL 28500 は薬力学的試験でそれぞれの単独投与の時とほぼ同様の

Fig. 1 Chemical structure of clavulanic acid and Ticarcillin



Potassium clavulanate



Sodium ticarcillin

動きを示し高い血中濃度が得られている。本剤は主に尿中に排泄されるが、その排泄は速やかで TIPC は約 70%、CVA は約 50% が尿中に排泄される<sup>3)</sup>。

TIPC および CVA の化学構造式を Fig. 1 に示す。われわれは BRL 28500 を外科領域感染症に使用して、その有用性について検討したので報告する。

## I. 臨床使用成績

## 1. 対象

昭和 59 年 5 月から 60 年 9 月までの間に福岡大学第

Table 1 Clinical cases treated with BRL 28500

Case Age Sex	Infectious disease	Underlying disease	Daily dosage Route	Duration (days)	Isolated organism	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )*			$\beta$ - lactamase producing	Clinical course	Clinical effect	Side effect	Antibiotics given before (Clinical effect)
						BRL 28500	TIPC	TIPC+ CVA(2)					
1 E.N. 57 M	Wound infection	Cancer of ascend. colon	1.6g $\times$ 2 i.v.	5	<i>E. coli</i> (#) <i>E. coli</i> (7 colonies)	1.56	1.56	1.56	(-)	Redness Pain CRP	Good	(-)	CET, AMK (Poor)
2 H.S. 80 M	Intraabd. infection	Gastric ca. Cholelithi- asis	1.6g $\times$ 2 i.v.	5	<i>E. coli</i> Coagul.(-) Staph. $\alpha$ - <i>Streptococcus</i>					Exudate Pain WBC	Good	(-)	ABPC, AMK (Poor)
3 Y.Y. 57 M	Intraabd. infection	Gastric ca.	1.6g $\times$ 2 i.v.	6	<i>E. coli</i> (-)	50	800	25	(+)	Exudate CRP	Good	(-)	-
4 T.M. 73 F	Wound infection	Liver cirrhos. Esoph. varices	1.6g $\times$ 2 i.v.	5	No growth					Exudate Fever WBC CRP	Fair	(-)	-
5 K.M. 42 M	Intraabd. infection	Pancreato- lithiasis	1.6g $\times$ 2 i.v.	7	<i>P. aeruginosa</i> (#) <i>P. aeruginosa</i> (+)					Exudate Fever WBC	Fair	(-)	CTM (Poor)
6 Y.F. 42 F	Intraabd. infection	Liver rupture	1.6g $\times$ 2 i.v.	5	<i>P. aeruginosa</i> (#) <i>P. aeruginosa</i> (#)					Exudate Fever WBC	Poor	(-)	AMA-1080 (Poor)
7 K.O. 48 M	Wound infection	Cholelithi- asis	1.6g $\times$ 2 i.v.	5	<i>S. aureus</i> (#) <i>Streptococcus</i> sp. (+) <i>S. aureus</i> (+)	25	100	25	(+)	Exudate Fever WBC	Good	(-)	CPM (Poor)

\* Inoculum size :  $10^8$  cells/ml

一外科に入院した外科領域の感染症7例に BRL 28500 を投与し検討を加えた。対象は男性5例、女性2例であり年齢は42歳から80歳、対象となった感染症は術後創感染3、術後腹腔内感染4例である。

## 2. 投与方法

BRL 28500 1.6g (TIPC 1.5g+CVA 0.1g) を生理食塩水 20ml に溶解し約3分間で緩徐に1日2回静脈内に投与した。すなわち、1日量は何れも3.2gで、投与期間は5~7日、総投与量は16gから19.2gであった。

## 3. 効果判定基準

効果判定は下記の基準によって行った。

著効 (excellent) : 自覚所見の消失、他覚的所見の正常化および起炎菌の陰性化のいずれもが5日以内に認められた場合。

有効 (good) : 上記3項目のうち2項目に改善あるいは正常化、陰性化が5日以内に認められた場合。

やや有効 (fair) : 上記3項目のうち1項目に改善、正常化、陰性化があった場合。

無効 (poor) : 上記3項目のいずれにも改善がみられなかったか、または増悪した場合。

## 4. 臨床成績

Table 1 に各症例の一覧を示す。また、次に各症例の簡単な経過を述べる。

### 症例 1 E. N. 57 歳, 男, 術後創感染

昭和 59 年 7 月, 上行結腸癌で右半結腸切除術を行ったが, のち創感染を来した。膿性分泌物から *E. coli* を分離し, 本剤 1 日 3.2g を 5 日間投与した。発赤, 疼痛は改善し, CRP は 5(+) から 3(+) と改善がみとめられ, 菌量は著明に減少した。<有効>

### 症例 2 H. S. 80 歳, 男, 術後腹腔内感染

胃癌および胆石症で胃全摘, 胆嚢摘出術を施行したが, 左横隔膜下に挿入したドレーンから膿性分泌物があり, Coagulase (-) *Staphylococcus*, *E. coli* を分離した。本剤 1 日 3.2g を 5 日間投与し, 分泌物量, 疼痛は著明に改善された。白血球数の改善はなかったが, 分泌物中の両株は除菌された。 $\alpha$ -*Streptococcus* が少数検出されるに至った。<有効>

### 症例 3 Y. Y. 57 歳, 男, 術後腹腔内感染症

昭和 32 年, 胃切除を受けていたが, 残胃の癌で昭和 59 年 5 月残胃全摘出術をうけた。その後, 腹腔ドレーンからの排液が続き *E. coli* を検出した。本剤 1 日 3.2g を 6 日間使用して分泌物量の減少がみられ *E. coli* は除菌された。膿瘍腔も著明に縮小した。<有効>

### 症例 4 T. M. 57 歳, 男, 術後創感染

以前から肝硬変, 食道静脈瘤を指摘されていたが, 昭

和 59 年 10 月, 大量吐血で入院した。内科的に止血後, 11 月 5 日, 食道離断術を施行後, 創感染を来した。創分泌物から起炎菌の分離には成功しなかったが, 本剤を 5 日間使用して分泌物はやや減少し下熱傾向がみられた。しかし, 白血球数は不変, CRP は (-) から 2 (+) となった。<やや有効>

### 症例 5 K. M. 73 歳, 男, 術後腹腔内感染

脾石症, 慢性脾炎で脾管空腸側々吻合術を施したが術後 1 週間頃から帯緑色の分泌物をみとめ *P. aeruginosa* を検出した。本剤 3.2g を 7 日間使用したが, 分泌物量は変化なく, 発熱状態の改善もみられなかった。白血球数は減少, 起炎菌量はやや減少した。<やや有効>

### 症例 6 Y. F. 42 歳, 女, 術後腹腔内感染

外傷性肝破裂で縫合閉鎖をうけたが腹腔ドレーン分泌物から *P. aeruginosa* を検出した。本剤 5 日間の使用で, 発熱状態の改善もなく, 分泌量の減少もなかった。*P. aeruginosa* は使用後も検出され, 菌量の減少もみられなかった。<無効>

### 症例 7 K. O. 48 歳, 男, 術後創感染

胆嚢炎で胆嚢外嚢を造設し, のち胆嚢摘出術を施行したが, 創から膿性分泌を見るに至り, 本剤を 5 日間使用した。*S. aureus*, *Streptococcus* sp. をみとめていたが, *S. aureus* は減少, *Streptococcus* sp. は除菌された。解熱し, 白血球数はやや減少し, 赤沈値もやや改善したが, CRP は 2(+) で不変であった。<有効>

すなわち, 7 例中有効 4, やや有効 2, 無効 1, 有効率は 57.1% であった。疾患別にみると創感染では 3 例中 2 例に有効, 腹腔内感染では 4 例中 2 例に有効であった。

これらの症例から細菌学的に分離されたのは *S. aureus* 1, Coagulase (-) *Staphylococcus* 1, *Streptococcus* sp. 1, *E. coli* 3, *P. aeruginosa* 2 株で, このうち除菌されたのは Coagulase (-) *Staphylococcus* 1, *Streptococcus* sp. 1, *E. coli* 2 株, 不変であったものは *P. aeruginosa* 1 株であった。

使用後出現菌は  $\alpha$ -*Streptococcus* 1 株であった。

## II. 副作用

臨床症状を伴うような副作用を呈した症例はなかった。

臨床検査値 (Table 2) については, 症例 5 において GOT が 34 KU から 91 KU へ, GPT が 30 KU から 142 KU に上昇し, Al-P は 146 IU/L から 834 IU/L へ上昇した。11 日後の再検では GOT 25, GPT 32, Al-P 283 と正常値ないし正常値に近くなったので, 本薬剤が全て無関係とはいえないと考えている。

Table 2 Laboratory findings before and after administration of BRL 28500

No.	WBC (/mm <sup>3</sup> )		Platelet (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P* (KAU or IU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	6,200	9,600	22.0	31.5	51	16	52	24	9.8	8.5	11	18	0.8	0.9
2	11,600	18,400	39.0	33.9	28	30	15	18	14.7	12.5	12	26	0.9	1.2
3	4,400	4,700	42.2	31.1	70	46	49	30	16.3	16.0	30	27	0.8	0.9
4	4,200	4,800	17.8	13.0	31	24	19	11	10.6	12.2	18	14	0.7	0.6
5	11,000	6,500	29.7	29.3	34	91	30	142	146	834	11	10	0.6	0.5
6	11,300	11,500			43	27	72	45	399	239	11	10	0.5	0.5
7	13,800	10,600	20.9	30.0	15	15	24	17	106	133	18	12	0.7	0.8

B : Before      A : After      \* Normal range : Case 1-4, 2.7-10 (KAU)  
Case 5-7, 100-280 (IU)

### III. 考 察

グラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対し広範囲で強力な殺菌力を示す半合成 penicillin 系注射用抗生物質である TIPC は cephalosporinase 型  $\beta$ -lactamase には安定であるが, penicillinase 型  $\beta$ -lactamase の加水分解をうけて不活性化される。そのため耐性菌の増加に伴って近年その臨床効果と適応範囲が狭められる傾向にある。

CVA は penicillinase 型  $\beta$ -lactamase に対して強い活性阻害を示すため TIPC と配合することにより, penicillinase を産生する耐性菌に対してはその酵素活性を CVA が不可逆的に阻害すると考えられる。そのため TIPC は耐性菌に対しても強い本来の殺菌作用を発揮するものと期待し得る<sup>9)</sup>。

BRL 28500 は CVA と TIPC を 1 : 15 の割合で配合した注射用抗生物質で, 両者の配合によって抗菌作用は著しく広範囲に増強されるため, その臨床的価値は大きいと思われる。われわれが経験した症例では, 除菌率は 8 株中 4 株で 50%, 総合臨床効果での有効率は 57.1% であったが, 創感染では 3 例中 2 例に有効であった。腹腔内感染では検出した 2 株の *E. coli* はいずれも除菌されたが, *P. aeruginosa* については 2 株中 1 株は菌数の減少をみたものの, 他の 1 株については効果はみられなかった。全体として緑膿菌感染例に対しての効果は不十

分で, やや有効 1, 無効 1 であったが, 他の菌種による感染症には優れた効果を示したと考える。

また, MIC の測定を行った 3 株のうち 2 株は  $\beta$ -lactamase を産生し, TIPC 耐性菌であった。この 2 株は BRL 28500 の投与により除菌または減少した。今回, われわれが検討した 7 例中 5 例は前投薬無効例であり, これらに対する有効率は 60% (3 例/5 例) であった。

副作用として臨床症状を伴うものはなかったが, 臨床検査値で 1 例に GOT, GPT ならびに Al-P の上昇をみると, 休薬後約 2 週間ではほぼ正常値に戻った。本剤の関与があるかも知れないと考えている。

以上より, BRL 28500 は外科領域の感染症に対して有効で, かつ安全な薬剤であると考えられる。

### 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) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD : *In vitro* study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxycillin and carbenicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 13(3) : 389~393, 1978
- 3) 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin), 東京, 1985

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

HIROSHI YAMAMOTO, MAMORU KINASHI, TOSHIO MIMATA and HIDEHIKO SHIMURA

The First Department of Surgery, Fukuoka University, School of Medicine

BRL 28500, a formulation of ticarcillin (15 parts) and clavulanic acid (1 part), was administered intravenously at a dose of 3.2 g per day for 5~7 days to 7 patients with surgical infections comprising three with postoperative wound infections and 4 with intraabdominal infections.

The results were as follows :

1. The clinical effect was good in 4 cases, fair in two and poor in one.
2. Bacteriologically, 4 of 8 strains were eradicated.
3. The clinical results in two patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection were fair in one and poor in one. Bacteriologically, one strain decreased in number and the other persisted.
4. No side-effects were observed.