

## 急性肺炎における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

平賀 洋明・菊地 弘毅・山本 朝子

札幌鉄道病院呼吸器内科

$\beta$ -lactamase 阻害剤 Clavulanic acid (CVA) と Penicillin 系抗生剤 Ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価) の比率で配合し、全ての型の  $\beta$ -lactamase に安定な BRL 28500 を急性肺炎 8 例に投与し、臨床効果および安全性、有用性を検討した。

急性肺炎(胸膜炎合併 2 例を含む) 8 例では有効 6 例、やや有効 2 例で有効以上の有効率は 75.0% であった。

1 日投与量 3.2 g と 6.4 g 別の効果は、症例数が少ないために比較することはできなかった。

副作用は 1 例も認められなかった。

投与前中後の血液検査 (RBC, Hb, WBC, 好酸球数, 血小板, GOT, GPT, Al-P, BUN, クレアチニン, PT) における臨床検査値で、1 例に好酸球および GOT, GPT の一過性上昇をみたが、無処置で 1 週間後正常値にもどった。

以上より、本剤は特徴をもった抗生物質で、安心して使用できる薬剤といえる。

呼吸器感染症は人口の老齡化等による宿主側の変化、難治性・複雑性感染症の増加、抗生物質の開発と普及等により起炎菌はグラム陰性桿菌が大きな位置を占め、第 3 世代の抗生物質の開発をみるにいたった。しかし、一方では耐性菌の出現が大きくクローズアップされ、その結果、耐性化の主要な原因は、細菌の  $\beta$ -lactamase 産生によることが解明され、 $\beta$ -lactamase 阻害剤も開発されはじめた。

耐性菌の産生する  $\beta$ -lactamase (特にペニシリナーゼ型、セフロキシマーゼ型) と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久不活化する  $\beta$ -lactamase 阻害剤 Clavulanic acid (CVA) は、それ自身では抗菌力が弱い<sup>1)</sup>。

グラム陽性・陰性菌に対して強い殺菌力を有する Penicillin 系抗生剤 Ticarcillin (TIPC) は、ペニシリナーゼ型の  $\beta$ -lactamase には、加水分解を受け易く不安定であるが、セファロスポリナーゼ型の  $\beta$ -lactamase には安定である。

今回は、CVA と TIPC を 1:15 (力価) の比率で配合し、全ての型の  $\beta$ -lactamase に安定な BRL 28500<sup>2,3)</sup> について、肺炎を中心とした呼吸器感染症を対象として、臨床効果および安全性を検討したので報告する。

## I. 対象と投与方法

昭和 59 年 9 月から同年 11 月までの期間に当科に入院した急性肺炎 8 例 (うち 2 例は胸膜炎を合併していた) を対象とした。性別では男 3 例、女 5 例、年齢別では 20 歳代 1 例、30 歳代 1 例、40 歳代 2 例、50 歳代 3 例、70 歳代 1 例であった。感染症の重症度別では軽症 1 例、中等症 7 例であった。

基礎疾患は 6 例で、気管支喘息、肺嚢胞症、肺線維症、陳旧性肺結核と鉄欠乏性貧血、多発性巨大嚢胞症、肝・甲状腺症候群の各 1 例がみられた。

投与方法は BRL 28500 を 1 回 1.6 g 1 日 2 回 (1 日 3.2 g) 投与方法が 2 例、1 回 3.2 g 1 日 2 回 (1 日 6.4 g) 投与方法が 6 例であった。投与期間は 7 日から 16 日で、10 日以上が 6 例で、総投与量は最低が 32.0 g、最高は 102.4 g であった。溶解液は生理食塩液 2 例、他の 6 例はブドウ糖を中心とした糖液で、量 100 ml で注入速度 30 分が 1 例、他の 7 例は量 250 ml で注入速度 60 分であった (全例点滴静注)。

BRL 28500 の臨床評価を行うために臨床症状については発熱、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、胸部ラ音、全身倦怠、胸痛、呼吸困難等を、臨床検査については胸部 X 線検査、喀痰菌検査、CRP、血沈、白血球数等を、使用前、7 日後、終了後にそれぞれ実施した。

効果判定は、胸部 X 線所見の変化を中心に、その他の自他覚所見の変化も平賀の方式<sup>4)</sup> により点数化し著効、有効、やや有効、無効、悪化の 5 段階で行った。また安全性についても検討した。

副作用については皮疹、食欲不振、下痢等の自他覚症状の発現の有無と、投与前後に測定した RBC, Hb, Ht, 血小板、白血球分画, S-GOT, S-GPT, Al-P, BUN, 血清クレアチニン値、プロトロンビン時間値の異常変動の有無で判定した。

## II. 成績

検討した 8 症例の概要は Table 1 に示した。急性肺炎 8 例に対する BRL 28500 の臨床効果は有効 6 例、やや

Table 1 Clinical results of BRL28500 on respiratory tract infections

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Degree	Underlying disease	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Causative organism	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	T.U.	23	F	Pneumonia	Moderate	Bronchial asthma	3.2 (1.6×2)	10	32.0	—	Good	Unknown	(—)
2	K.N.	53	M	Pneumonia Pleuritis	Moderate	Bulla	3.2 (1.6×2)	16	51.2	<i>E. coli</i>	Good	Eliminated	(—)
3	Y.W.	33	F	Pneumonia	Moderate	(—)	6.4 (3.2×2)	12	76.8	—	Good	Unknown	(—)
4	T.S.	52	M	Pneumonia	Slight	Pulmonary fibrosis	6.4 (3.2×2)	15	89.6	—	Good	Unknown	(—)
5	M.F.	45	F	Pneumonia	Moderate	Old tbc IDA	6.4 (3.2×2)	16	102.4	<i>K. pneumoniae</i>	Good	Eliminated	(—)
6	F.S.	49	F	Pneumonia	Moderate	(—)	6.4 (3.2×2)	7	44.8	—	Fair	Unknown	(—)
7	T.I.	58	M	Pneumonia Pleuritis	Moderate	Polycystic bullae	6.4 (3.2×2)	12	70.4	—	Good	Unknown	(—)
8	K.G.	76	F	Pneumonia	Moderate	Hepato- Thyroidal syndrome	6.4 (3.2×2)	8	44.8	—	Fair	Unknown	(—)

Table 2 Laboratory findings before and after BRL28500 treatment

Case No.	RBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $\text{mm}^3$ )	Baso. (%)	Eos. (%)	Neu. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Platelet ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	CRP	ESR (1 hr)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	S-Creat. (mg/dl)	P.T (sec)
1	B	568	15.0	48.0	0	0	71	29	0	25.8	2(+)	14	21	12	225	8.4	0.9	13
	A	504	12.9	41.5	0	0	70	30	0	17.0	(-)	6	16	11	162	12.3	0.7	14
2	B	507	14.7	45.5	0	0	64	32	4	29.3	5(+)	44	21	12	387	18.6	1.2	13
	A	532	14.7	46.0	0	1	42	53	4	38.2	2(+)	28	22	14	325	14.7	1.0	13
3	B	431	12.3	37.0	0	5	72	23	0	14.9	6(+)	52	26	26	182	8.5	0.8	12
	A	461	13.6	39.5	0	0	57	43	0	20.1	(-)	16	11	3	123	11.6	0.8	13
4	B	510	14.9	46.0	0	4	72	24	0	20.6	(+)	15	19	16	357	16.5	1.1	12
	A	484	14.4	42.5	0	1	61	38	0	20.4	(-)	13	27	30	304	14.7	1.0	13
5	B	416	9.5	33.0	0	0	79	19	2	27.6	3(+)	42	18	6	161	8.0	0.9	13
	A	353	8.2	27.0	0	8	46	46	0	22.0	(-)	12	84	71	196	11.4	0.8	12
6	B	402	12.2	37.0	0	1	62	37	1	28.6	3(+)	26	10	7	106	10.1	0.9	13
	A	416	12.6	38.0	0	3	68	29	0	31.0	2(+)	41	16	6	111	9.5	0.8	12
7	B	442	12.8	39.0	0	1	58	40	1	18.8	5(+)	36	27	16	262	13.7	0.8	12
	A	450	12.8	40.0	0	1	51	48	0	21.9	4(+)	72	30	30	258	13.5	0.7	12
8	B	383	11.3	36.0	0	1	91	8	0	19.7	6(+)	98	13	2	394	18.7	1.0	14
	A	369	10.7	33.5	0	0	80	20	0	11.3	4(+)	113	11	6	339	10.0	0.8	13

B : Before treatment    A : After treatment

有効2例で有効以上の有効率は75.0%であった。

1回の投与量別の効果は、症例数が少ないため比較することはできなかった。

喀痰から常在菌以外の細菌が検出されたのは2例にすぎなかった。*E. coli*, *K. pneumoniae* は本剤にて消失した。

皮疹、下痢等の自覚的な副作用は1例も認められなかった。

投与前中後に測定した臨床検査値で、GOT, GPT (GOT 前 18 U が後 84 U に、GPT 前 6 U が後 71 U) が1例に上昇をみたが (Table 2)、無処置で1週間後正常値にもどった。

また同一症例で投与中に好酸球の上昇を認めたが無処置で投与終了時には正常値にもどった。

### III. 考 案

$\beta$ -lactamase 阻害剤と Penicillin 系抗生剤との合剤は、すでに BRL 25000 (CVA と Amoxicillin 1:2) が開発されている。これは経口内服の抗生物質で、呼吸器感染症 266 例で 74.4% の有効率を得ている<sup>5)</sup>。今回の BRL 28500 は注射用の抗生剤である。TIPC は前述した如く、ペニシラーゼ型の  $\beta$ -lactamase には加水分解を受け易いが、CVA は逆に不可逆的に結合し、その酵素活性を永久不活化する。お互いの弱点を補い、2つの抗生物質を合わせると、ペニシラーゼ型、セフトキシマーゼ Type I、セファロスポリナーゼ型に安定になっている。

安全性においても、CVA および BRL 28500 の各種試験が実施され、配合することによる影響および特に問題となる所見は認められていない<sup>6)</sup>。また、BRL 28500 の臨床第一相試験においても、安全性において問題はなく、TIPC と CVA の薬力学的挙動はそれぞれの単独投与とはほぼ同様で、良好な血清中濃度が得られ、尿中への排泄も速やかで、連続投与においても蓄積性は認められていない<sup>6)</sup>。

第 33 回、日本化学療法学会総会時の新薬シンポジウム BRL 28500 では、1日投与量は 3.2 g と 6.4 g が一番多かったが、投与量別の有効率に差は認められなかった。疾患群別の臨床効果では呼吸器感染症 386 例の有効率は 67.4%、尿路感染症 359 例では 73.3%、外科・胆道系感染症 75 例では 69.3%、全体の 922 例では 71.6% と良好な成績が得られている<sup>6)</sup>。

一方、TIPC 耐性菌 [MIC ;  $\geq 50 \mu\text{g/ml}$  ( $10^8$  cells/ml), Disk (±, -)] 検出症例 234 例の有効率は 67.1%、 $\beta$ -lactamase 産生菌検出症例 210 例の有効率は 68.6%、また、他剤無効例に対する臨床効果は、ペニシリン系単独 58 例の無効例に対する有効率は 67.2%、セ

フェム系 80 例では 67.5%、二剤以上の併用例 30 例では 60.0%、全体の 248 例の他剤無効例の本剤による有効率は 64.1% であった<sup>6)</sup>。本剤の特徴が臨床的にも証明された。

今回われわれが使用した症例は 8 例と、症例数が少ないため比較することは出来ないが、起炎菌であった *E. coli*, *K. pneumoniae* のグラム陰性桿菌は消失した。

副作用は 1 例も認められなかったが、全国集計 983 例中皮疹等のアレルギー症状は 17 例、消化器症状 6 例で、本剤に因果関係のあった副作用は 6 例 0.6% であった。本剤との関係が疑われる症例を含めると 25 例となり 2.5% となったが、他の抗生物質の副作用出現率と比較し多くはなかった<sup>6)</sup>。

臨床検査値異常は好酸球および GOT, GPT の一過性上昇が 1 例に認められた。全国集計 899 例中 GOT, GPT が一過性上昇は関係あり 9 例、疑われる 2 例、不明 5 例で計 16 例 1.8% に認められている。

その他に血液、肝機能、腎機能、クームスに異常値を示した症例が数例認められたが、重篤な症例はなく、他の抗生剤と比較し差は認められなかった。

### IV. 結 語

今回、CVA と TIPC を 1:15 (力価) の比率で配合した BRL 28500 を急性肺炎 8 例に使用し下記の成績を得た。

- 1) 急性肺炎 8 例中有効 6 例、やや有効 2 例で有効以上の有効率は 75.0% であった。
- 2) 副作用は 1 例も認められなかったが、臨床検査値で好酸球および GOT, GPT の一過性上昇が 1 例に認められた。

### 文 献

- 1) BRAIN, G. S.; V. JOBANPUTRA & W. ZIMMERANN: Binding of Thienamycin and Clavulanic Acid to the Penicillin-Binding Proteins of *Escherichia coli* K-12. *Antimicrob. Agents Chemother.* 12: 406~409, 1977
- 2) PAMELA, A. H.; K. COLEMAN, J. FISHER & D. Taylor: *In vitro* synergistic properties of clavulanic acid, with ampicillin, amoxicillin and ticarcillin. *J. Antimicrob. Chemother.* 6: 455~470, 1980
- 3) JOHN, W. P. & J. A. WASHINGTON II: Combined Activity of Clavulanic Acid and Ticarcillin Against Ticarcillin-Resistant, Gram-Negative Bacilli. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 224~227, 1978
- 4) 平賀洋明, 阿部政次, 菊地弘毅, 中橋 勝: 他剤無効の慢性呼吸器感染症に対するセフトキシチンの臨床的研究会: *Japanese J. Antibiotics* 33: 1111~1124, 1980

5) 第 29 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL 25000。長崎, 1981

6) 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL 28500。東京, 1985

## CLINICAL STUDIES OF BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) ON ACUTE PNEUMONIA

YOHMEI HIRAGA, KOHKI KIKUCHI and ASAKO YAMAMOTO

Department of respiratory disease, Sapporo General Hospital of  
Japanese National Railways

Clinical study of BRL 28500 was performed on 8 patients with acute pneumonia. The drug was administered intravenously by drip injection twice a day with the doses of 3.2 g or 6.4 g for 7 to 16 days. The results were summarized as follows.

- 1) The clinical effects of BRL 28500 were good in 6 cases, fair in 2 cases. The efficacy rate was 75%.
- 2) Side effects following the treatment were not observed.
- 3) Slight elevations of eosinophilia, GOT and GPT were showed in one case.
- 4) We concluded that BRL 28500 was considerably useful in the treatment of acute pneumonia.