

呼吸器感染症における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

中林 武仁

国立札幌病院呼吸器科

中等症以上の呼吸器感染症 9 例 (内 5 例は基礎疾患を有す) に、 β -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) と Penicillin 系抗生物質 Ticarcillin (TIPC) との合剤である BRL 28500 を使用し、その臨床的検討を行った。

投与方法は本剤 3.2 g (力価比で CVA 1, TIPC 15) を 1 日 2 回点滴静注で行った。投与期間は 4 日間から 16 日間であった。

細菌学的効果は起炎菌の検出できた 3 例で全て除菌効果を得た。

臨床効果は判定可能例 8 例中有効 4 例、やや有効 3 例、無効 1 例であった。

副作用としては 1 例に発疹を認め、同時に GOT, GPT の上昇も伴ったが、それらは本剤投与中止後速やかに正常に復した。

BRL 28500 は細菌の抗生物質に対する耐性化の主な原因の一つである β -lactamase と結合し、その酵素活性を不活化する Clavulanic acid (CVA)^{1,3,4)} とグラム陽性・陰性菌および嫌気性菌に対しても強い殺菌力を持つ広範囲 Penicillin 系抗生物質である Ticarcillin (TIPC)^{1,2)} を 1:15 (力価比) の割合で配合した抗生物質である。

今回、中等症以上の比較的難治性の呼吸器感染症に本剤を使用し、その有用性と安全性について検討したので報告する。

I. 方法および対象

本剤 3.2 g (CVA 0.2 g + TIPC 3.0 g) を 5% 糖液 250 ml に溶解し、1 日 2 回点滴静注にて使用した。

対象患者は昭和 59 年 12 月から昭和 60 年 3 月の 4 ヶ月間の本院入院例で肺炎 3 例 (1 例は後にマイコプラズマ肺炎と判明)、肺化膿症 2 例、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、細菌性胸膜炎の各々 1 例の計 9 例であった。性別は男性 4 例、女性 5 例で年齢は 35 歳から 80 歳までの分布であった。

検討方法は本剤使用前後の、自覚症状、理学的所見、体温、喀痰や咳嗽の程度、さらに、血沈、CRP、白血球数、末梢血液像、肝機能、腎機能などの生化学検査、胸部 X 線像および喀痰の細菌学的検査等の推移より総合的に評価し、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に分けて判定した。また、起炎菌と判定されたものについては、本剤投与前後の消長から細菌学的効果を判定した。マイコプラズマ肺炎については、適応外として薬効判定より除外した。しかし、副作用や臨床検査値の異常につ

いては検討を行った。

II. 成績

BRL 28500 を投与した 9 例の治療成績を Table 1 に示した。本剤使用前の皮内反応は全例陰性であった。投与日数は 4 日から最も長いもので 16 日、総投与量は 25.6 g から 102.4 g であった。

(1) 細菌学的効果

本剤投与直前に喀痰より症例 No. 3 で *P. aeruginosa*、症例 No. 7 で *P. aeruginosa* と *Flavobacterium* sp. また、症例 No. 1 で胸水中より *P. cepacia* と *B. cereus* が同定された。起炎菌と考えられるものは 3 例に認められ、本剤投与後、3 例とも菌が消失し、細菌学的効果が得られた。

(2) 臨床効果

症例 No. 5 は本剤投与 4 日後にマイコプラズマ CF 抗体、寒冷凝集反応が有意に上昇していたためマイコプラズマ肺炎として臨床効果の評価可能例から除いた。他の 8 例では有効 4 例、やや有効 3 例、無効 1 例であり、有効率は 50% であった。

(3) 副作用および検査異常値

症例 No. 6 肺化膿症の 1 例に本剤投与 3 日目より四肢に痒みを感じ、5 日目には全身に発疹を生ずるまでに至った。強力ミノファゲン C の投与により本剤の投与を中止した 2 日後には発疹は消退し、掻痒感はなくなった。

本剤投与前後の臨床検査成績を Table 2 に示した。本剤による効果として、検査値の改善、正常化を認めたものの他に、症例 No. 1 においてアルカリフォスファターゼが軽度上昇しているが、本剤投与終了後も上昇を続け

Table 1 Clinical results of cases treated with BRL28500

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	F.K.	66	M	Pleurisy with infection	Lung cancer	6.4 (3.2×2)	16	102.4	<i>P. cepacia</i> <i>B. cereus</i>	Good	Eradicated	(-)
2	Y.W.	80	M	Pneumonia	Pulm. emphysema	6.4 (3.2×2)	13	83.2	Normal flora	Good	Unknown	(-)
3	S.T.	55	M	DPB	Hepatic disorder	6.4 (3.2×2)	14	89.6	<i>P. aeruginosa</i>	Good	Eradicated	(-)
4	I.T.	40	F	Pneumonia	Pulmonary fibrosis SLE	6.4 (3.2×2)	6	38.4	Normal flora	Fair	Unknown	(-)
5	K.K.	35	M	Mycoplasma pneumonia	(-)	6.4 (3.2×2)	4	25.6	Normal flora	Undetermined	Unknown	(-)
6	K.K.	63	F	Lung abscess	(-)	6.4 (3.2×2)	5	32.0	Normal flora	Fair	Unknown	Rash
7	T.S.	72	F	Chr. bronchitis	(-)	6.4 (3.2×2)	6	38.4	<i>P. aeruginosa</i> <i>Flavobacterium</i> sp.	Good	Eradicated	(-)
8	W.F.	67	F	Lung abscess	DM	6.4 (3.2×2)	13	83.2	Normal flora	Poor	Unknown	(-)
9	A.U.	65	F	Bronchiectasis	Old tbc	6.4 (3.2×2)	14	89.6	Normal flora	Fair	Unknown	(-)

Table 2 Laboratory findings before (B) and after (A) administration of BRL28500

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	PLT ($\times 10^4$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	CRP	ESR (/1hr)
1	B	414	10.8	7,200	34.0	33	9	269	15.0	0.7	
	A	428	11.5	7,100	32.3	55	20	311	11.4	0.7	
2	B	402	11.7	7,300	26.5	26	20	171	21.8		61
	A	374	11.3	5,700	28.5	18	14	133	16.0	2(+) (+)	
3	B	534	16.7	15,700	38.7	37	62	205	17.0		27
	A	467	15.2	11,400	29.9	33	55	184	10.4	2(+) (+)	
4	B	384	11.6	14,100	37.1	130	94	90	15.0	0.6	2(+)*
	A	417	12.3	34,900	47.0	75	75	264	14.0	0.6	(±)
5	B	517	15.8	8,900	18.3	40	56	246	13.0		3(+)
	A	400	13.4	14,300	35.1	124	214	453	9.3		3(+)
6	B	383	12.4	6,700	20.6	28	24	199	13.0	0.7	(+)
	A	381	12.6	5,200	18.8	51	94	178	16.0	0.8	(-)
7	B	352	11.2	6,200	20.3	18	18	96	30.0	1.5	
	A	394	12.2	4,900	19.6	24	19	122	24.0	1.3	
8	B	425	12.5	5,800	22.7	49	20	159	16.5	1.0	(+)
	A	443	12.9	6,400	18.3	25	11	181	22.2	1.1	(+)
9	B	399	12.5	6,100	32.1	21	31	144	18.0	0.8	(±)
	A	388	11.6	5,000	26.0	30	49	199	11.0	0.8*	(-)

* During administration

ていた。さらに LDH なども高い値であることから本剤が原因でなく基礎疾患の肺癌進行のためと考えられた。症例 No. 5 では強い咳嗽、軽度呼吸促迫、40°C 前後の高熱が約 1 週間続いたこともあり、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼの上昇は本剤ではなく、強い全身症状を伴ったマイコプラズマ肺炎が原因といえる。症例 No. 6 では本剤投与後、GOT および GPT が上昇しているが、発疹の生じた例であり本剤のためと考えられる。そして、本剤中止後において GOT、GPT は正常化をみている。症例 No. 8 は投与後 BUN が 22.2 mg/dl と軽度上昇しているが、本例の基礎疾患としての糖尿病による腎障害、高血圧があり本剤投与前より尿蛋白 (+)~(++) であることから、本剤のためとは考えられない。

III. ま と め

BRL 28500 を 9 例の呼吸器感染症に使用した結果、起炎菌の同定できた 3 例は共に *Pseudomonas* 属を起炎菌の中に有していたが全て本剤投与後に除菌効果を得ている。臨床効果は判定可能例 8 例中、著効はなく、有効が症例 No. 1 細菌性胸膜炎、症例 No. 2 肺炎、症例 No. 3 びまん性汎細気管支炎、症例 No. 7 慢性気管支炎の 4 例で有効率 50% となった。全例が中等症以上のやや難治性の感染症であり、8 例中 5 例が感染症治療にはマイナス要因となる基礎疾患を持っていることから満足すべ

き良好な治療成績が得られたといえる。また、本剤によるものと思われる副作用としては 1 例に発疹が生じ、同時に GOT、GPT の上昇もあったが、本剤の中止後発疹は消失し GOT、GPT も速やかに正常化したことを確認している。残りの 3 例の検査値異常は基礎疾患によるものと考えられた。

以上のことから BRL 28500 は中等症以上ないしは基礎疾患を有する難治性傾向のある呼吸器感染症に対しても試みられるべき薬剤と考えられる。

(本論文の要旨は第 33 回日本化学療法学会総会において発表した。)

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。東京, 1985
- 2) THOMAS, M. F. JR.; J. S. TAN, S. J. SALSTROM, L. A. JOHNSON & G. F. DOUGLAS: Timentin Versus Piperacillin or Moxalactam in the Therapy of Acute Bacterial Infections. *Antimicro. Agents Chemother.* 26: 310~313, 1984
- 3) BENNET, S.; R. WISE, D. WESTON & J. DENT: Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Ticarcillin Combined with Clavulanic Acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 831~834, 1983
- 4) JOHN, W. P. & J. A. WASHINGTON II: Combined

Activity of Clavulanic Acid and Ticarcillin
Against Ticarcillin-Resistant, Gram-Nega-

tive Bacilli. Antimicrob. Agents Chemother.
14 : 224~227, 1978

CLINICAL STUDIES OF BRL 28500 ON RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

TAKEHITO NAKABAYASHI

Department of Respiratory Disease, Sapporo National Hospital

BRL 28500 is a combination drug containing of Clavulanic acid (CVA) and Ticarcillin (TIPC) in a ratio of 1 : 15. CVA is a potent inhibitor of beta-lactamase and TIPC has a broad spectrum.

In the clinical trial, BRL 28500 was administered to nine patients i. e. three patients with pneumonia (one patient was diagnosed to mycoplasmal pneumonia later), two patients with lung abscess, one patient with chronic bronchitis, one patient with bronchiectasis, one patient with diffuse panbronchiolitis and one patient with infected pleurisy.

BRL 28500 was administered by intravenous drip infusion at a dose of 3.2 g twice a day (6.4 g/day) for 4 to 16 days.

The clinical responses were good in four patients, fair in three patients and poor in one patient. One patient was excluded from the evaluation to mycoplasmal pneumonia. As regards adverse reaction, one patient developed a rash and occurred elevation of GOT and GPT. These reactions were normalized rapidly by the cessation of the medication.