

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床使用経験

武部 和夫

弘前大学医学部第三内科

馬場 正之・中村 光男・米田 政志

青森県板柳中央病院内科

岡本 勝博・吉田 秀一郎・相楽 衛男・福士 一彦

弘前市立病院内科

田村 豊一・八代 均・柏村 英明

秋田県北秋中央病院内科

BRL 28500 の臨床効果を肺炎 8 例、慢性気管支炎 2 例、急性膀胱炎 1 例、慢性膀胱炎 4 例、急性腎盂腎炎 3 例および慢性腎盂腎炎 2 例を含む 20 例で検討した。

結果は、著効 7 例、有効 12 例、無効 1 例で、全体の有効率は 95% であった。呼吸器感染症の有効率は 90%、尿路感染症の有効率は 100% であった。起炎菌と推定されたものは 15 株が見出され、本剤投与によりすべて消失した。そのうち TIPC 感受性を検討したのが 13 株で、TIPC 耐性は 3 株であった。この 3 株のうち 2 株について BRL 28500 の感受性の検査を行ったところ、1 株が BRL 28500 に感受性があり、他の 1 株は BRL 28500 に耐性であった。

自覚的副作用はみられなかった。臨床検査値は 1 例に本剤投与後に GOT, GPT, LDH, γ -GTP の軽度上昇が認められた。

上記の結果より、BRL 28500 は呼吸器および尿路感染症に対して優れた薬剤であり、副作用、臨床検査値異常をほとんど認めず、有用な抗生剤である。

現在、 β -lactam 系抗生剤が本邦における感染症に対する化学療法の主流となってきた。しかし、これらの抗生剤に対する耐性菌も増加しつつある。耐性化の主因は、細菌による β -lactamase 産生とされている。 β -lactamase には penicillinase, cephalosporinase, oxymino cephalosporinase の 3 種が知られている。最近、これら β -lactamase に安定な β -lactam 系抗生剤の開発が進み、一方では、それ自身では抗菌作用がほとんどないが、耐性菌の産生する β -lactamase と不可逆的に結合し、酵素活性を不活化する物質の開発も進められている。Clavulanic acid (CVA) も後者の 1 つであり、英国ビーチャム社により開発され¹⁾、 β -lactamase 特に penicillinase と oxymino cephalosporinase に不可逆的に結合することが知られている。

Ticarcillin (TIPC) はすでに臨床に使用されているすぐれた penicillin 系抗生剤であるが、penicillinase に不安定で cephalosporinase には安定である。

BRL 28500 は CVA と 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り、ほとんどの β -lactamase に安定となり、治療効果を期待し

うるものである。

そこで、著者らは BRL 28500 を内科的感染症患者に用いて、本剤の有効性と安全性の検討を行った。

I. 対象および方法

弘前大学医学部第三内科関連施設に、感染症として診断され、昭和 59 年 1 月から昭和 59 年 8 月までに入院した患者 20 例を対象とした。対象者の年齢は 20 代 1 例、30 代 1 例、40 代 2 例、50 代 3 例、60 代 4 例、70 代 7 例、80 代 2 例であり、本剤投与の大半が高齢者であった。男性は 8 例、女性は 12 例であった。感染症の疾患別分類では肺炎 8 例、慢性気管支炎 2 例、急性膀胱炎 1 例、慢性膀胱炎 4 例、急性腎盂腎炎 3 例、慢性腎盂腎炎 2 例であった。呼吸器感染症の重症度は自覚症状、X線、検査値などから決定した。軽症 5 例、中等症 5 例であった。基礎疾患を合併したものは 13 例であり、その種類は Table 1 に示した。BRL 28500 の投与量は 1.6g の 1 日 1 回投与症例 2 例、1.6g の 1 日 2 回 (合計 3.2g/日) 投与症例が 12 例、3.2g の 1 日 2 回 (合計 6.4g/日) 投与症例が 6 例であった。投与期間は呼吸器系感染症で 8~19 日間、尿路系感染症で 5~10 日間

Table 1-1 Clinical summary of cases treated with BRL 28500 (RTI)

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Organisms	Treatment			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect	Remarks
					Daily dose (g×times)	Days	Total (g)				
1 Y.K.	81 M	Pneumonia (Hypertension, Heart failure)	Medium	<i>S. pneumoniae</i>	3.2×2	8	51.2	Good	Eradicated	—	
2 Y.M.	34 F	Pneumonia	Slight	Normal flora	3.2×2	14	89.6	Good	Unknown	—	
3 Y.K.	46 F	Pneumonia	Slight	* <i>K. oxyloca</i>	3.2×2	10	64.0	Good	Eradicated	—	BAPC 1.5g×4 days (Poor)
4 S.H.	71 F	Pneumonia (Pulmonary tuberculosis, Chronic articular rheumatism)	Medium	<i>P. mirabilis</i>	1.6×2	14	44.8	Good	Eradicated	—	
5 S.N.	42 F	Pneumonia	Slight	Normal flora	3.2×2	15	96.0	Excellent	Unknown	—	GOT↑ (13→172) GPT↑ (4→220) LDH↑ (311→716) γ-GTP↑ (17→75)
6 S.I.	54 M	Pneumonia (Hydrothorax)	Medium	<i>K. oszaenae</i>	1.6×2	19	60.8	Good	Eradicated	—	
7 T.M.	76 M	Pneumonia	Slight	No growth	1.6×2	13	41.6	Good	Unknown	—	
8 T.S.	67 F	Pneumonia	Slight	<i>S. pneumoniae</i>	1.6×2	14	44.8	Good	Eradicated	—	
9 T.T.	77 F	Chronic bronchitis (Diabetes mellitus, Tuberculosis, Parkinsonisms)	Medium	Normal flora	1.6×2	13	40.0	Good	Unknown	—	
10 T.F.	53 F	Chronic bronchitis (Pneumoconiosis)	Medium	Normal flora	1.6×2	9	25.6	Poor	Unknown	—	

* : TIPC resistant strain.

Table 1-2 Clinical summary of cases treated with BRL 28500 (UTI)

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms (Count)	Treatment			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect	Remarks
				Daily dose (g×times)	Days	Total (g)				
11 N.S.	79 F	Acute cystitis (Diabetes mellitus, Cerebral arteriosclerosis)	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	1.6×2	5	16.0	Good	Eradicated	—	
12 S.M.	78 F	Chronic cystitis (Cerebral infarction)	* <i>K. ozaenae</i> (10 ⁷)	1.6×1	5	8.0	Good	Eradicated	—	TIPC disc (-) Indwelt catheter
13 T.A.	76 M	Chronic cystitis (Apoplexy)	* <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)	3.2×2	10	64.0	Excellent	Eradicated	—	CTX 2.0g×18 days (Poor) Indwelt catheter
14 T.I.	75 F	Chronic cystitis (Parkinsonism, Cerebral arteriosclerosis)	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	1.6×2	5	16.0	Excellent	Eradicated	—	
15 H.S.	86 M	Chronic cystitis (Cerebral arteriosclerosis, A-V block)	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁶)	1.6×2	6	19.2	Good	Eradicated	—	
16 N.M.	57 F	Acute pyelonephritis (Sigmoid colon cancer)	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	1.6×2	6	19.2	Excellent	Eradicated	—	
17 A.S.	21 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	3.2×2	6	38.4	Excellent	Eradicated	—	
18 T.H.	62 M	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	1.6×2	6	16.0	Good	Eradicated	—	
19 Y.S.	66 M	Chronic pyelonephritis (B.P.H.)	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁵)	1.6×2	9	28.8	Excellent	Eradicated	—	Indwelt catheter
20 Y.S.	66 M	Chronic pyelonephritis (B.P.H.)	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁵)	1.6×1	6	9.6	Excellent	Eradicated	—	Indwelt catheter

B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy

* : TIPC resistant strain.

であった。喀痰および尿中からの分離菌に対する TIPC の MIC 測定は日本化学療法学会感受性測定法により行い、50 µg/ml (10⁶ cells/ml) 以上または disc 感受性±、-を TIPC 耐性菌とした。これらの分離菌の β-lactamase 産生はニトロセフィン法で測定した。

臨床効果は肺炎では自覚症状の改善、X線陰影消失速度、白血球数増多の改善、CRP の改善などから著効、有効、やや有効、無効を判定した。慢性気管支炎では自覚症状、特に喀痰量、喀痰の性状、胸痛、呼吸困難、

ラ音などの改善、白血球数増多および CRP の改善などから判定した。尿路感染症では発熱、排尿痛、腰痛などの自覚症状と尿沈渣、尿中細菌数、末梢血中の白血球数、CRP などの他覚所見から臨床効果を判定した。なお、尿路感染症ではカテーテル留置例が4例あった。

II. 臨床成績

各症例の概要を Table 1 に示した。感染症の起炎菌と考えられる分離菌は呼吸器感染症で *S. pneumoniae* 2 株、*K. oxytoca* 1 株、*K. ozaenae* 1 株、*P. mirabilis* 1

Table 2 Overall clinical efficacy of BRL 28500

	Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
R T I	Pneumonia	8	1	7	0	0	100 (8/8)
	Chronic bronchitis	2	0	1	0	1	50 (1/2)
	Sub-total	10	1	8	0	1	90 (9/10)
U T I	Acute cystitis	1	0	1	0	0	100 (1/1)
	Chronic cystitis	4	2	2	0	0	100 (4/4)
	Acute pyelonephritis	3	2	1	0	0	100 (3/3)
	Chronic pyelonephritis	2	2	0	0	0	100 (2/2)
	Sub-total	10	6	4	0	0	100 (10/10)
Total		20	7	12	0	1	95 (19/20)

Table 3 Susceptibility on clinical isolated organism

Case No.	Organism	TIPC		BRL 28500		TIPC+CVA(2)		β-lactamase
		10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	
1	<i>S. pneumoniae</i>	0.39	0.2	0.39	0.2	0.2	0.2	
3	<i>K. oxytoca</i>	100	50	12.5	6.25	3.13	1.56	+
4	<i>P. mirabilis</i>	0.39	0.39	0.78	0.78	0.78	0.78	
11	<i>E. coli</i>	3.13	1.56	3.13	1.56	1.56	1.56	
13	<i>P. aeruginosa</i>	200	200	50	50	50	50	+
14	<i>E. coli</i>	1.56	1.56	1.56	1.56	0.78	0.78	
15	<i>P. mirabilis</i>	1.56	0.78	0.78	0.78	1.56	0.78	
16	<i>E. coli</i>	6.25	3.13	3.13	3.13	0.78	0.78	+
17	<i>E. coli</i>	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	
18	<i>E. coli</i>	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	
19	<i>P. mirabilis</i>	0.78	0.78	0.39	0.39	0.2	0.2	
20	<i>P. mirabilis</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	

* Case 12 *K. ozaenae*: TIPC disc sensitivity (-)

株であった。尿路感染症では *E. coli* が5株, *P. mirabilis* が3株, *K. ozaenae* 1株, *P. aeruginosa* 1株であった。BRL 28500 の投与後にはこれら分離菌のすべてが消失していた。また、菌交代あるいは菌交代現象などは認められなかった。これらの菌の TIPC に対する感受性は検査された 13 株中 10 株に感受性があり、3 株が耐性であった。また、 β -lactamase 産生を測定したものは 12 株で、TIPC 感受性の *E. coli* 1 株と TIPC 耐性を示した *K. oxytoca* 1 株および *P. aeruginosa* 1 株が β -lactamase を産生していた。

BRL 28500 の疾患別臨床効果を Table 2 に示した。肺炎の 8 例は著効 1 例、有効 7 例で、有効率は 100% であった。慢性気管支炎の 2 例では有効 1 例、無効 1 例であった。なお、肺炎の 1 例では本剤投与前に Bacampicillin (BAPC) が投与されていたが無効であった。尿路感染症では急性膀胱炎の 1 例では有効、慢性膀胱炎の 4 例では著効 2 例、有効 2 例であり、急性腎盂腎炎 3 例では著効 2 例、有効 1 例、慢性腎盂腎炎の 2 例では共に著効であった。尿路感染症ではすべて有効以上であった。Cefotaxime (CTX) 無効の慢性膀胱炎 1 例では本剤が著効であった。全体の有効率は 95% であった。

測定しえた BRL 28500 に対する臨床分離株の抗菌力を Table 3 に示した。BRL 28500 の MIC を測定しなかった TIPC 耐性の *K. ozaenae* を除いて、TIPC 耐性菌は 12 株中 2 株で、*K. oxytoca* と *P. aeruginosa* であった。BRL 28500 に対してはこの *K. oxytoca* は感受性であり、*P. aeruginosa* は BRL 28500 に対しても耐性であった。臨床効果としては TIPC disc 耐性の *K. ozaenae* も含めた 3 例とも有効以上であった。耐性株を除いて、BRL 28500 が TIPC より MIC の良くなったのは 2 株で、1 管良くなっており、BRL 28500 の MIC が TIPC のそれより悪くなったのは 1 株で、1 管低下していた。

本剤による自覚的副作用は認められなかった。

本剤投与前後の臨床検査値を Table 4 に示した。症例 5 は肺炎例であるが、本剤投与 15 日目(昭和 59 年 9 月 10 日)の検査で GOT 172 (本剤投与前の値は 13), GPT 220 (同 4), LDH 716 (同 311), γ -GTP 75 (同 17) と上昇していた。その後、9 月 17 日には GOT 182, GPT 75, LDH 331, γ -GTP 54, 9 月 22 日には GOT 62, GPT 60, LDH 223, γ -GTP 58 と軽減していた。

III. 考 察

β -lactamase 阻害剤である CVA と penicillin 系抗菌物質である TIPC との合剤である BRL 28500 を内科系感染症、特に肺炎、慢性気管支炎、膀胱炎と腎盂腎炎の

20 症例に使用し、著効 7 例、有効 12 例、無効 1 例の結果を得、有効率 95% であった。また、本剤投与による副作用はみられず、臨床検査値も本剤投与後に上昇のみられたものは 1 例で、GOT, GPT, LDH, γ -GTP の軽度上昇が認められたが、本剤投与終了後に徐々に改善された。起炎菌と思われる分離菌は 15 株が検出され、そのうち TIPC 耐性を検査したものは 13 株で、TIPC 耐性は 3 株にみられた。このうち 2 株について BRL 28500 に対する感受性検査をしたが、*K. oxytoca* は感受性が認められ、*P. aeruginosa* は BRL 28500 に耐性であった。

TIPC はグラム陽性と陰性の細菌に対して強い殺菌力を有する penicillin 系抗生剤であるが、耐性菌の産生する penicillinase には不安定である。CVA は、本剤そのものは抗菌力が弱い、penicillinase と oxyimino cephalosporinase に不可逆的に結合することが知られているので、耐性菌の産生する penicillinase, cephalosporinase および oxyimino cephalosporinase に対して BRL 28500 は安定であるとされている。そこで、RICHMOND の β -lactamase 分類による I c, II, III, IV, V 型の β -lactamase 産生のグラム陰性菌およびブドウ球菌属に対して BRL 28500 は TIPC より抗菌力の増強が認められるとされている。しかし、*P. aeruginosa* 8 株のうち 7 株の MIC は TIPC に CVA の添加でも影響を受けなかったと報告されている²⁾。

BRL 28500 の新薬シンポジウム³⁾における臨床分離株に対する感受性は β -lactamase 産生の *S. aureus* に対して TIPC より BRL 28500 は 1 管程すぐれた成績を示している。

β -lactamase 産生 *E. coli* でも TIPC よりすぐれた MIC を示している。*K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. fragilis* においては β -lactamase 産生および非産生菌で共に TIPC より BRL 28500 がすぐれた MIC を示していた。 β -lactamase 産生の *P. mirabilis* と indole (+) *Proteus* sp. においても TIPC に比べて BRL 28500 がすぐれた MIC を示していた。 β -lactamase 産生の *P. aeruginosa* においては、BRL 28500 の MIC は TIPC のそれに比べてややすぐれた値を示した。

本剤の新薬シンポジウムにおける内科領域では 441 例に本剤が投与され、1 日 3.2 g と 6.4 g 投与例が多く、また割に高齢者が多かった。内科領域全般での有効率は 1 日 3.2 g 投与例で 76.2%, 1 日 6.4 g 投与例で 65.6% であった。後者において有効率の低かったのは前者にくらべて重い症例に用いられたことと推定される。内科領域での呼吸器における疾患別有効率は肺炎で 73.6%, 慢性気管支炎で 67.9%, びまん性汎細気管支炎

Table 4-1 Laboratory finding of BRL 28500

Case No. Name	Hemanalysis											Liver function						ESR (1h)	CRP	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)		
	RBC ($\times 10^9$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Daso (%)	Eosino (%)	Neutro (%)	Stab (%)	Seg. (%)	Lymph (%)	Mono (%)	Plate. ($\times 10^9$)	Prot.T (Sec.)	GOT	GPT	Al-P (mg/dl)	T-Bil (mg/dl)								BiI(d) (mg/dl)	BiI(t) (mg/dl)
1 B	465	14.5	48.0	16,500	0	0	83.0	6.0	77.0	10.0	7.0	18.4		23	10	31.0	0.80	0.60	0.20	17.6	1.7	6+	106	145	4.0	110
Y.K. A	495	16.4	50.0	9,000	0	1.0	69.0	0	69.0	27.0	3.0	71.1		21	13	19.9	0.60	0.30	0.30	17.2	1.4	3+	76	143	5.5	106
2 B	436	12.5	37.0	9,800	0	0	64.0	3.0	61.0	32.0	4.0	35.4		19	16	6.8	0.60	0.30	0.30	11.4	1.1	4+	75	141	4.5	105
Y.M. A	390	11.1	34.5	5,200	1.0	1.0	67.0	2.0	65.0	25.0	6.0	30.1		12	10	6.0	0.60	0.20	0.40	10.7	0.8	-	25	142	4.0	107
3 B	458	11.5	37.5	4,200	0	0	23.0	1.0	22.0	70.0	7.0	24.2		19	11	7.2	0.30	0.20	0.10	14.7	1.0	3+	52	145	4.1	108
Y.K. A	461	11.8	37.0	3,600	0	2.0	31.0	3.0	28.0	61.0	6.0	34.1		31	19	4.5	0.40	0.10	0.30	14.2	1.0	-	18	147	4.5	112
4 B	356	10.3	34.0	14,300	1.0	2.0	82.0	3.0	79.0	12.0	3.0	21.4		23	11	19.8	0.70	0.30	0.40	16.2	1.5	6+	116	141	3.7	98
S.H. A	325	9.6	30.0	6,400										15	2	11.7	0.30	0.20	0.10	16.4	0.7	+		143	4.8	102
5 B	441	13.5	41.0	9,500	0	1.0	70.0	0	70.0	20.0	9.0	22.2		13	4	2.8	0.50	0.20	0.30	10.4	0.8	4+	75	141	4.2	103
S.N. A	454	13.8	41.0	6,300										172	220	10.6	0.30	0.20	0.10	11.1	0.9	-	27			
6 B	495	16.1	49.9	9,900	0	0	77.0	1.0	76.0	12.0	11.0	25.4		31	24	65.0	0.50	0.30	0.20	13.0	0.9	4+	40	138	3.7	97
S.I. A	474	15.4	47.5	9,000								28.9		30	34	89.0	0.50	0.20	0.30			-	22	143	4.3	100
7 B	432	15.4	45.4	6,600	0	0	74.0	3.0	71.0	24.0	2.0	13.7		75	50	47.0	1.00	0.70	0.30	16.0	0.7	3+	50	146	3.5	103
T.M. A	423	14.5	43.0	5,300	0	2.0	57.0	4.0	53.0	32.0	9.0	17.0		43	57	47.0				13.0	0.6	-	55	148	4.3	100
8 B	351	11.3	34.0	11,700	0	0	80.0	15.0	65.0	17.0	3.0	14.5	12.3	12	7	5.9	(0.15)	(0.02)	(0.13)	17.6	0.6	6+	50	144	4.8	108
T.S. A	381	12.3	37.0	6,100	2.0	2.0	51.0	5.0	46.0	43.0	2.0	27.9	11.4	28	25	6.6	0.16	0.01	0.15	10.9	0.6	-	27	144	4.7	107
9 B	363	11.4	35.0	10,600	0	1.0	85.0	11.0	74.0	9.0	5.0	11.6	12.0	97	52	22.7	0.26	0.13	0.13	17.2	0.6	6+	60	143	3.8	104
T.T. A	363	11.0	36.0	4,100	0	5.0	50.0	15.0	35.0	40.0	5.0	18.9	11.9	26	14	9.0	0.41	0.30	0.11	6.6	0.6	-	36	148	3.7	107
10 B	442	13.8	41.0	7,900	0	1.0	63.0	7.0	55.0	27.0	1.0	29.2		21	14	6.6				11.1	0.7	4+	60	140	4.1	105
T.F. A	411	12.8	38.0	6,100	0	1.0	77.0	10.0	67.0	16.0	6.0			13	13	7.4				12.2	0.6	-	46	141	4.6	102
11 B	400	13.5	40.0	7,800	1.0	6.0	68.0	1.0	67.0	24.0	1.0	34.0		14	9	6.9	0.30	0.20	0.10	14.5	0.9	+	20	111	4.1	101
N.S. A	365	11.9	34.0	5,100										15	10	5.1	0.30	0.20	0.10	16.5	1.0	-	16	146	4.1	109
12 B	372	11.8	35.1	14,000	0	1.0	86.0	3.0	83.0	10.0	3.0	21.0		21	13	68.0	0.50	0.20	0.30	26.0	1.1	6+	93	140	3.7	95
S.M. A	377	11.7	36.5	12,300	0	1.0	85.0	3.0	82.0	9.0	5.0	24.0		21	7	99.0				16.0	0.7	6+	110	136	3.3	90

B : Before A : After

() : During therapy

Table 4-2 Laboratory finding of BRL 28500

Case No. Name	Hemanalysis											Liver function							ESR (1h)	CRP	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso (%)	Eosino (%)	Neutro (%)	Stab (%)	Seg. (%)	Lymph (%)	Mono (%)	Plate. ($\times 10^4$)	Prot.T. (Sec.)	GOT	GPT	A-P	T-Bil (mg/dl)	Bil(d) (mg/dl)								Bil(i) (mg/dl)
13 B	376	12.7	38.0	9,300	0	0	74.0	0	74.0	22.0	4.0	30.0		25	20	3.8	0.60	0.30	0.30	10.2	1.0	5+	40	136	3.7	102
T.A. A	355	11.8	36.5	9,600	0	0	67.0	5.0	62.0	29.0	4.0	33.1		17	15	3.9	0.60	0.30	0.30	8.9	1.2	4+	24	137	3.9	99
14 B	360	11.4	34.0	7,500	0	2.0	81.0	5.0	76.0	16.0	1.0			14	14	12.5	0.40	0.20	0.20	23.8	1.5	+	37	143	4.7	105
T.I. A	343	10.6	33.0	5,500	0	0	77.0	5.0	72.0	20.0	2.0			12	11	11.9	0.30	0.10	0.20	18.2	1.1	-	14	142	4.1	106
15 B	296	10.6	32.0	4,500	0	5.0	62.0	2.0	60.0	32.0	1.0			9	2	6.9	0.60	0.20	0.40	24.5	1.4	2+	32	143	3.4	107
H.S. A	290	10.3	30.0	3,700	2.0	5.0	59.0	0	59.0	32.0	2.0			19	17	6.4	0.30	0.10	0.20	20.8	1.3	-	23	145	4.3	108
16 B	414	9.7	31.0	6,100	1.0	5.0	42.0	0	42.0	46.0	6.0	36.2		20	18	7.6	0.30	0.10	0.20	10.7	0.9	+	28	145	4.5	108
N.M. A	399	9.9	32.0	5,200	0	1.0	53.0	0	53.0	43.0	3.0	28.0		17	9	7.5	0.40	0.20	0.20	9.8	1.2	\pm	66	148	4.4	111
17 B	379	11.9	35.0	10,600	0	0	69.0	35.0	34.0	23.0	8.0	22.4	12.8	9	5	4.7	0.22	0.09	0.13	9.3	0.7	6+	95	138	3.4	98
A.S. A	370	11.7	35.0	5,400	0	0	58.0	17.0	41.0	38.0	4.0	16.6	13.1	12	6	4.8	0.19	0.08	0.11	9.9	0.8	-	47	140	4.7	106
18 B	395	13.3	39.0	13,100	0	0	83.0	45.0	38.0	9.0	8.0	13.9	12.5	31	21	4.4	0.39	0.15	0.24	46.9	2.2	6+	120	138	3.6	97
T.H. A	336	10.9	34.0	10,600	0	1.0	76.0	34.0	42.0	12.0	9.0		13.0	26	37		0.32			16.1	1.0	3+	172			
19 B	357	9.1	30.5	7,300	0	7.0	64.0	0	64.0	23.0	6.0	20.9		10	7	7.9	0.50	0.20	0.30	22.1	1.1	3+	30	140	3.8	107
Y.S. A	328	8.5	27.0	6,000	1.0	7.0	58.0	1.0	57.0	28.0	6.0	28.5		6	8	7.9	0.30	0.10	0.20	18.0	1.2	+	40	143	4.8	108
20 B	353	8.7	30.0	5,600	2.0	13.0	62.0	0	62.0	18.0	5.0	21.3		7	4	8.6	0.40	0.20	0.20	26.4	1.3	2+	30	144	4.1	114
Y.S. A	359	8.3	29.0	7,100	0	13.0	54.0	0	54.0	30.0	3.0	20.6		10	14	9.1	0.40	0.20	0.20	20.6	1.2	+	38	142	4.4	106

B : Before A : After

で 40.0%, 気管支拡張症で 53.3% であった。内科領域での TIPC 耐性菌検出症例は 37 例であり, これら症例の本剤の有効率は 51.4% であった。検出菌別臨床効果は *S. aureus* 68.8%, *S. pneumoniae* 80.0%, *E. coli* 94.4%, *K. pneumoniae* 88.9%, *P. mirabilis* 71.4%, *P. aeruginosa* 40.4%, *H. influenzae* 82.2% であり, 本剤のこれら細菌の *in vitro* 効果とはほぼ一致するものと考えられる。

副作用の発現率は内科で 4.1%, 泌尿器科で 1.5%, 外科, 産婦人科などでは 0% であり, 全体で 983 例中 25 例, 2.5% であった。副作用の主なものには皮疹 9 例 (0.9%), 下痢 4 例 (0.4%), 発熱 3 例 (0.3%), 皮疹・嘔気が 2 例 (0.2%) であった。

臨床検査値異常は GOT, GPT の上昇, 好酸球数増多がみられているが, 他剤に比べて多いものではない。

以上, BRL 28500 についての有効性および安全性の検討を試みた。比較的高齢者が多かったが, 呼吸器および尿路の感染症に有用であり, 副作用, 検査値異常を示す症例が少なく, 安全な抗生物質と考えられる。

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) 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) 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, 東京

CLINICAL STUDIES ON BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)

KAZUO TAKEBE

The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine

MASAYUKI BABA, TERUO NAKAMURA and MASASHI YONETA

The Department of Internal Medicine, Itayanagi Central Hospital, Aomori Pref.

KATSUHIRO OKAMOTO, SHUICHIRO YOSHIDA, MORIO SAGARA and KAZUHIKO FUKUCHI

The Department of Internal Medicine, Hirosaki City Hospital

TOYOICHI TAMURA, HITOSHI YASHIRO and HIDEAKI KASHIWAMURA

The Department of Internal Medicine, Hokushuu Central Hospital, Akita Pref.

BRL 28500, a formulation of ticarcillin (TIPC, 15 parts) and clavulanic acid (CVA, 1 part) was evaluated for clinical efficacy in 20 patients suffering from pneumonia (8), chronic bronchitis (2), acute cystitis (1), chronic cystitis (4), acute pyelitis (3) and chronic pyelitis (2). The clinical response was excellent in 7 patients, good in 12 and poor in 1.

All strains of bacteria were eradicated following the administration of BRL 28500 including 3 that were considered ticarcillin-resistant. Against 2 of these resistant strains the MIC of BRL 28500 was determined. One strain (*K. Oxytoca*) was sensitive to BRL 28500 although the other strain (*P. aeruginosa*) appeared resistant.

There were no side effects. Laboratory abnormalities were limited to a slight elevation of GOT, GPT, LDH and γ -GTP in 1 case.