

慢性気道感染症における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的臨床的検討

井田 士朗・西岡 きよ・滝島 任

東北大学医学部第一内科

Ticarcillin (TIPC) に clavulanic acid (CVA) を配合した新しい抗生剤 BRL 28500 を、予め起炎菌が同定された慢性気道感染症の治療に使用した。即ち、本剤 3.2 g (CVA 0.2 g + TIPC 3.0 g) を1日2回点滴静注にて投与し、その細菌学的、臨床的效果について検討した。その結果、細菌学的効果については、*B. catarrhalis*, *H. influenzae* 等を起炎菌とする5症例において完全な除菌に成功した。分離された *B. catarrhalis*, *H. influenzae* に対する BRL 28500 の MIC 値は、それぞれ 0.1~0.78, 0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$ で、本剤投与後の TIPC の喀痰中濃度が2~4時間後のピーク値で $1.36 \pm 0.65 \mu\text{g/ml}$ であったことから、理論的にも除菌効果を裏づけることが出来た。

一方、*P. aeruginosa* に菌交代を起こした2症例と、当初より *P. aeruginosa* が起炎菌とされていた2例で除菌効果が認められなかったことは、これらの菌に対する本剤の MIC 値が喀痰中薬剤濃度を上回って高値であることが示唆された。

臨床効果から見ると、菌消失の見られた5症例と、菌交代を起こした2症例の合わせて7症例で、症状と諸炎症反応の改善が認められ、臨床的に「有効」あるいは「著効」と判定された。

副作用に関しては、1例に本剤によると思われる下痢があって投与を中止した他、1例に検査値異常として Transaminase 値の上昇が見られた。

本剤は、 β -lactamase 陽性の *B. catarrhalis* や *H. influenzae* による慢性呼吸器感染症の治療に優れた効果を発揮するものと思われる。

細菌性の呼吸器感染症に対する化学療法には、抗菌スペクトルが広いことと安全性が高い点から β -lactam 剤が多く使用されてきているのは周知の事実である。しかし、他方ではこれらの β -lactam 剤に耐性のインフルエンザ菌やブドウ球菌が出現しつつあることが最近指摘されている^{1,2)}。

今回、英国ビーチャム社で新しく開発された BRL 28500 は ticarcillin (TIPC) に、それ自身の抗菌力は極めて弱いものであるが β -lactamase 阻害作用を持つ clavulanic acid (CVA) を配合した抗生剤で³⁾、 β -lactamase 産生菌に対しても十分な抗菌活性を保てるように工夫されたものである。

本剤の臨床第一相試験はすでに終了し、海外では臨床第二相試験でも優れた臨床効果と安全性が確認されている⁴⁾。

今回、我々は、予め起炎菌の同定された9名の慢性呼吸器感染症の治療に使用する機会を得たので、その臨床成績について報告すると共に、本剤の抗菌力、血中動態、喀痰中への移行等についても調べたので併せて述べる。

I. 方 法

1. 使用菌株及び方法

Haemophilus influenzae 73 株

(β -lactamase 陽性 11 株, 15.1%)

Branhamella catarrhalis 85 株

(β -lactamase 陽性 69 株, 81.2%)

両菌ともに、東北大学第一内科において呼吸器感染症患者の喀痰を定量培養し、 10^7 cfu/ml 以上分離されて感染の原因菌と推定されたものである。なお、*H. influenzae* は 1983 年 8 月から 1984 年 12 月、*B. catarrhalis* は 1981 年 1 月から 1985 年 2 月までの期間の分離株である。

使用抗生物質は下記の β -lactam 系7薬剤である。TIPC, BRL 28500 (CVA-TIPC), piperacillin (PIPC), ampicillin (ABPC), amoxicillin (AMPC), BRL 25000 (CVA-AMPC), cefoperazone (CPZ)。

感受性測定は日本化学療法学会標準法による寒天平板希釈法によって行い、最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。なお、増菌及び感受性測定の基礎培地としては Mueller-Hinton broth (BBL) および MH agar を用い、両菌の増殖支持のため Fildes enrichment (Difco) を

H. influenzae には 5%, *B. catarrhalis* には 2% 添加した。

接種菌は、増菌後 gelatin 加 phosphate buffered saline を用いて約 10^6 cfu/ml に調整し、マイクロプランターにて接種し、35°C、一夜培養後に MIC を判定した。

2. 臨床的検討

(1) 治験対象

治験対象者は昭和 58 年 12 月より 59 年 12 月の期間に東北大学第一内科を受診した 31 歳から 74 歳までの 9 名 (男 6 名, 女 3 名) の入院患者であり、これらは慢性気管支炎の症例である。全例に気道感染の再燃から喀痰中に有意菌が同定された。

(2) 実施方法

BRL 28500 3.2g (CVA 0.2g と TIPC 3.0g の合剂) を生理的食塩水 100~250 ml, あるいは Solita T3 200 ml に溶解し、これをほぼ 1 時間費して点滴静注した。投与回数は 1 日、朝夕の 2 回で、投与日数は 5~27 日 (平均 13.2 日) であった。

(3) 治療効果の判定

判定基準は、症状の軽快 (呼吸困難の消失、喀痰性状の改善、量の減少など)、臨床検査値の改善 (赤沈、CRP、白血球数の正常化など)、胸部 X 線写真上の改善、喀痰中有意菌の消失あるいは減少などを指標にして総合的に判定した。すなわち、治療後、短時日 (通常 1 週間以内) に症状が軽快し、喀痰中の起炎菌が消失、炎症が治まった場合には「著効」、臨床症状、諸検査データとも改善が徐々に、起炎菌の消失まで時間がかかり、場合によっては菌数減少程度に留まる時は「有効」、症状の改善があまり見られず、喀痰中の起炎菌も不変な場合には「無効」、また、ある程度薬剤に対して反応があったと認められる場合には「やや有効」と判定した。

(4) 細菌学的検査

喀痰定量培養により、原則として治療直前の菌検索で 10^7 /ml 以上の菌数を示す病原菌種を有意菌とみなした³⁾。各分離菌に対する TIPC あるいは BRL 28500 の MIC 測定は日本化学療法学会標準法⁶⁾に基づいて実施した。

(5) 薬剤濃度測定

BRL 28500 3.2g (CVA 0.2g+TIPC 3.0g) を 250 ml の生理食塩水に溶解し、1 時間を費して点滴静注した。点滴終了直後から 1, 2, 3, 5, 7 時間の各時点で静脈血を採血し、TIPC および CVA の濃度を測定した。また、喀痰中濃度の測定に際しては、点滴終了後 1 時間まで、1~3 時間、3~5 時間、5~7 時間に蓄痰したものを各検体として薬剤濃度測定に供した。TIPC 並びに CVA の血中あるいは喀痰中濃度測定は bioassay 法で測定し

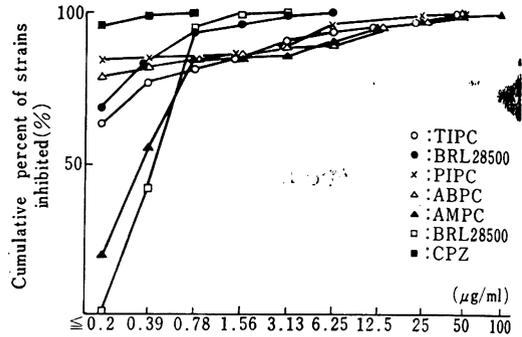
た⁷⁾。

II. 成績

1. 抗菌力

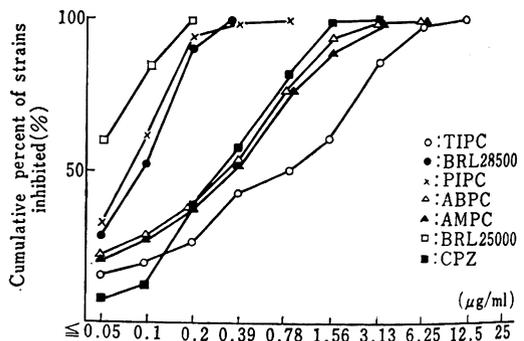
H. influenzae に対する各薬剤の MIC 測定結果を Fig.1 に示した。TIPC, PIPC, ABPC, AMPC は約 75~85% の株を 0.39 μ g/ml で阻止し抗菌力は強いが、

Fig.1 MICs of 7 antibiotics for 73 strains of clinically isolated *H. influenzae* (10^6 cfu/ml)



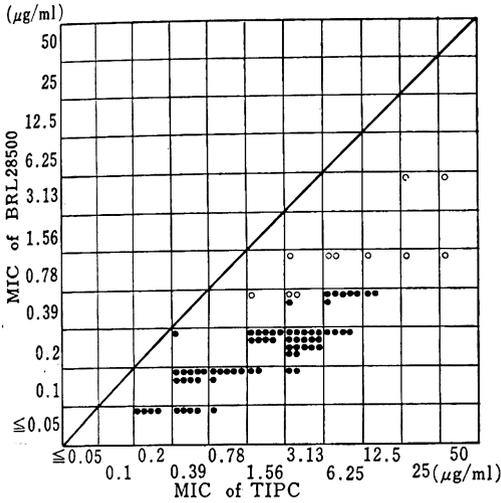
TIPC	46	10	3	3	4	2	1	2	2
BRL 28500	50	11	7	2	2	1			
PIPC	61	1		1	1	6		2	1
ABPC	57	3	1	2	2	1	3	1	3
AMPC	14	40	7	1	1	3	3	2	1
BRL 25000	1	30	38	3	1				
CPZ	70	2	1						

Fig.2 MICs of antibiotics for 85 strains of clinically isolated *B. catarrhalis* (10^8 cfu/ml)



TIPC	14	2	4	15	7	11	20	10	2
BRL 28500	24	20	32	9					
PIPC	28	24	28	4	1				
ABPC	19	5	8	12	20	16	4	1	
AMPC	18	5	8	12	21	12	8	1	
BRL 25000	51	21	13						
CPZ	6	4	23	16	21	14	1		

Fig. 3 Correlation of MICs of TIPC and BRL 28500 for the β -lactamase producing *H. influenzae* (○) and *B. catarrhalis* (●) (10^6 cfu/ml)



11 株の β -lactamase 陽性菌は 1.56~100 $\mu\text{g/ml}$ までの幅広い分布を示していた。これに対し、 β -ラクタマーゼ阻害剤である CVA を TIPC に添加した BRL 28500 および AMPC に添加した BRL 25000 では、各々 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ までで全株の発育を阻止しており、CVA との併用効果が著明であった。第三世代セフェム剤である CPZ は β -lactamase 陽性菌をも含めて MIC ≤ 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、被検薬剤の中では最も抗菌力が強かった。

B. catarrhalis に対する抗菌力を Fig. 2 に示した。 β -lactamase 陽性株が 81% と高率を占めているため TIPC, ABPC, AMPC の MIC 値の累積曲線はゆるやかな傾斜を示し、MIC 分布の幅も広い。一方、BRL 28500 および BRL 25000 は各々 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ で全株の生育を阻止し、*H. influenzae* と同様に CVA 添加の意義が大きかった。なお、PIPC は BRL 28500 と同程度の抗菌力であった。CPZ は ≤ 0.05 ~3.13 $\mu\text{g/ml}$ までの MIC 分布で、ABPC, AMPC の累積曲線に近い形を示し、あまり強い抗菌力とはいえない点で、*H. influenzae* とは大きく異なっていた。

Fig. 3 は β -lactamase 陽性 *H. influenzae* 11 株と *B. catarrhalis* 69 株の TIPC と BRL 28500 の MIC の相関を示したもので、*H. influenzae* の TIPC の MIC は 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ であったが、BRL 28500 は 11 株中 9 株は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ までで発育を阻止していた。TIPC が 25, 50 $\mu\text{g/ml}$ と高い MIC 値の 2 株は、BRL 28500 も 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と高めであった。

B. catarrhalis は TIPC の MIC が 0.2~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で *H. influenzae* より低めであり、BRL 28500 も全株が MIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$ までであった。

2. 臨床効果

9 名の慢性呼吸器感染症の患者に BRL 28500 3.2 g を 1 日 2 回宛点滴静注し、喀痰中有意菌に対する細菌学的効果と、自覚的臨床症状並びに諸炎症反応の変化に基づく臨床的效果を検討した。Table 1 に示す通り、9 名の治験例の疾患別内訳は慢性気管支炎 9 例で、すべてその気道感染の再燃から喀痰中に起炎菌を見出した。分離された菌種は *B. catarrhalis* 6 株 (全株 β -lactamase 陽性)、*H. influenzae* 3 株 (すべて β -lactamase 陰性)、*P. aeruginosa* 3 株 (2 株 β -lactamase 陽性)、*S. pneumoniae*, *E. coli* 各 1 株であった (複数菌種を検出した症例もあるので症例数を越える)。本剤による治療の結果、*H. influenzae* と *B. catarrhalis* の複数菌感染を起こした症例 1、*H. influenzae* 感染の症例 2、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* の複数菌感染の症例 6、同じく *P. aeruginosa* と *B. catarrhalis* の複数菌感染の症例 7、そして *B. catarrhalis* 感染の症例 9 合わせて 9 例中 5 例において、当初考えられていた起炎菌が完全に除菌された。一方、*P. aeruginosa* の検出された症例 4 と症例 5 は菌数不変であり、*B. catarrhalis* の分離された症例 3 と *B. catarrhalis* と *E. coli* が証明された症例 8 の 2 症例ではいずれも *P. aeruginosa* に菌交代を起こした。

臨床的效果の面から眺めると、治療の結果、有意菌の消失した 5 症例中、症例 1 以外は喀痰性状の改善と量の減少が明らかに認められ、また症例 1, 2, 9 では赤沈値、白血球数、CRP 等の著明な改善が見られたので、臨床的に有効または著効と判定した。更に、症例 8 においても *P. aeruginosa* に菌交代を起こしはしたが、呼吸器症状の改善と、諸炎症反応の正常化が見られたことから、やはり有効と判定した。当初より *P. aeruginosa* 感染で除菌不能であった症例 4 と 5 では症状の改善が認められず、これらは無効と判定した。また、症例 3 は臨床的には効果が見られたにも拘らず、投与 4 日目より下痢をきたし、5 日目に投与を中止した症例である。下痢の原因として本剤以外は考えられなかったため投与中止となったが、検査の結果、偽膜性大腸炎は否定された。

副作用は本例のみで、他に検査値異常 (Table 2) として、症例 7 に一過性の Transaminase 値の上昇 (GOT; 36→41→30, GPT; 19→83→52) が見られた程度であった。

結局、9 例の治験例中有効以上の判定が得られたのは 7 例の 78% であった。

Table 1 Clinical evaluation of BRL 28500 in the treatment of intractable respiratory tract infections

Case No.	Name Age · Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Dosage (g × time/day)	Duration (days)	Causative organism (β -lactamase) Eradication		MIC* (μ g/ml)		Clinical manifestation Before/After	Inflammatory reactions			Side effect	Overall effectiveness
					<i>H. influenzae</i> <i>B. catarrhalis</i>	Yes	TIPC	BRL 28500		WBC	ESR	CRP		
1	M.T. 71 · M	Chronic bronchitis (Lung cancer)	3.2 × 2	15	<i>H. influenzae</i> <i>B. catarrhalis</i>	(-) > 1×10^8 /ml (+) > 1×10^8 /ml Yes	0.30 3.13	0.39 0.2	Productive cough/ No change	8,800 ↓ 5,400	31 ↓ 26	1+ ↓ -	No	Excellent
2	O.F. 31 · M	Chronic bronchitis (Bronchiectasis)	3.2 × 2	7	<i>H. influenzae</i>	(-) 1×10^7 /ml Yes	0.2	0.2	Productive cough/ improved	5,900 ↓ 7,600	26 ↓ 8	4+ ↓ -	No	Excellent
3	K.H. 74 · F	Chronic bronchitis (Rheumatoid arthritis)	3.2 × 2	5	<i>B. catarrhalis</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	(+) 1×10^8 /ml 1×10^8 /ml	25	0.39	Fever/Down Productive cough/ Improved	12,200 ↓	73 ↓	4+ ↓	Diarrhea → Stopped administration	Good
4	K.I. 26 · M	Chronic bronchitis	3.2 × 2	14	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	(+) 1×10^8 /ml 1×10^8 /ml	100	> 100	Productive cough/ No change Low grade fever/ No change	6,600 ↓ 8,700	2 ↓ 21	± ↓ ±	No	Poor
5	T.M. 67 · F	Chronic bronchitis	3.2 × 2	13	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	(+) 2×10^7 /ml 1×10^8 /ml	25	25	Productive cough/ No change	4,400 ↓ 6,300	16 ↓ 34	- ↓ ±	No	Poor
6	T.S. 68 · M	Chronic bronchitis	3.2 × 2	13	<i>Str. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>B. catarrhalis</i>	(-) 1×10^8 /ml (-) > 1×10^8 /ml (+) > 1×10^8 /ml Yes	0.30 12.5	0.39 0.39	Productive cough/ Improved	7,100 ↓ 7,000	23 ↓ 19	- ↓ -	No	Good
7	R.S. 31 · M	Chronic bronchitis (Nephrotic syndrome, SLE)	3.2 × 2	9	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>B. catarrhalis</i>	2×10^7 /ml 3×10^8 /ml Yes	6.25	0.78	Sputum/Decreased Fever/Down	11,400 ↓ 13,100	16 ↓ 18	1+ ↓ -	Elevation of transaminases (GOT 36 → 41) (GPT 19 → 83)	Good
8	T.S. 55 · M	Chronic bronchitis	3.2 × 2	27	<i>B. catarrhalis</i> <i>E. coli</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	(+) 1×10^8 /ml 1×10^8 /ml 2×10^7 /ml Yes	12.5 > 50	0.39 50	Productive cough/ Improved	12,100 ↓ 6,700	28 ↓ 4	± ↓ -	No	Good
9	M.A. 63 · F	Chronic bronchitis (Rheumatoid arthritis)	3.2 × 2	13	<i>E. catarrhalis</i>	(+) Yes	6.25	0.1	Productive cough/ Improved	11,600 ↓ 7,700	130 ↓ 90	4+ ↓ 1+	No	Good

* : Inoculum size : 10^8 cells/ml.

Table 2 Laboratory finding of BRL 28500

Case No. Name	Hemanalysis											S-Cr. (mg/dl)	Liver function				K (mEq/L)	Na (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Stab. (%)	Seg. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)		Plate. ($\times 10^4$)	BUN (mg/dl)	GOT	GIPT				Al-P
1	518	16.0	49.1	8,800	0	4	53	50	3	37	6	24.0	14	15	11	57	0.8	142	4.2	104
M.T. A	492	15.8	46.7	5,400	1	56	3	(8)	57	28	12	18.8	17	25	16	52	(0.8)	141	4.4	108
2	555	15.1	45.3	5,900	1	5	62	3	58	25	7	25.3	9	15	26	47	0.8	142	4.1	99
O.F. A	581	15.5	47.9	7,600	0	5	44	0	44	45	6	26.3	6	21	16	45	0.5	144	3.8	105
3	314	8.1	24.7	12,200	1	2	65	3	62	28	4	39.2	25	14	6	47	0.5	143	4.6	108
K.H. A														12	8	47				
4	564	16.7	48.0	6,600	1	0	46	5	41	40	6	37.1	12	18	18	78	0.8	144	4.6	105
K.I. A	569	16.3	47.6	8,700	0	0	52	8	43	48	1	37.8	10	18	18	84		144	4.2	104
5	462	14.6	41.6	4,400	0	4	45	6	39	41	11	17.3	15	21	11	75	0.6	143	4.3	102
T.M. A	484	14.5	42.5	6,300	0	4	38	12	26	43	15		9	19	10	75	0.6	143	3.5	101
6	426	13.8	42.1	7,100	1	2	54	4	50	38	5	28.8	14	21	15	40	0.7	142	4.1	106
T.S. A	445	14.3	43.1	7,000	0	6	58	8	50	30	6	23.0	16	18	16	50	0.7	139	4.7	99
7	411	12.1	36.3	11,400	1	0	60	3	57	34	4	44.8	33	36	19	37	0.5	142	5.0	106
R.S. A	410	12.3	36.7	13,100	(2)	(1)	50	5	45	41	9	46.9	44	30	52	38	0.4	141	4.5	104
8	519	16.8	49.5	12,100	2	0	74	8	66	19	5	44.1	23	13	15	61	0.8	143	4.5	102
T.S. A	539	16.8	49.6	6,700	1	1	63	7	56	29	6	34.8	14	20	14	56	0.8	142	5.1	102
9	370	10.7	32.0	11,600	0	8	72	2	70	13	6	35.1	15	20	9	95	0.5	138	4.8	99
M.A. A	373	11.2	32.8	7,700	(3)	7	69	2	67	20	4	41.0	15	19	8	83	0.4	143	5.0	97

B: Before A: After () : During therapy

Fig. 4 Case 1: M. T., 71, M, chronic bronchitis after lung cancer

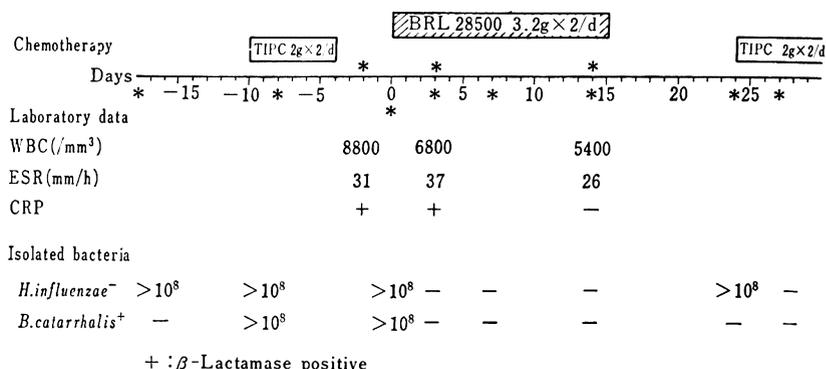
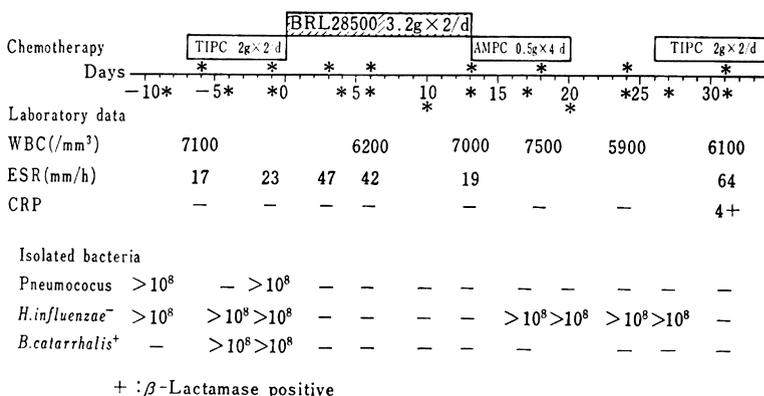


Fig. 5 Case 6: T. S., 68, M, chronic bronchitis (acute exacerbation)



3. 治療経過と菌の推移

BRL 28500 が投与された上述の症例のうち、除菌に成功した典型的な症例を若干抜き出して、その治療経過と共に菌の推移について示した。

Case 1 (Fig. 4) は 71 歳の男性で、肺癌に伴う慢性気道感染である。膿性痰からしばしば有意菌が分離され、多くはペニシリン剤が投与されて有効であった。今回も、喀痰培養から *H. influenzae*, *B. catarrhalis* が分離され、当初 TIPC を 1 回 2g, 1 日 2 回投与したが、除菌されず、臨床的にも効果を示すに至らなかった。本剤使用直前の *H. influenzae*, *B. catarrhalis* に対する TIPC の MIC 値をみると、それぞれ 0.39, 3.13 μg/ml であり、一方 BRL 28500 のそれは、それぞれ 0.39, 0.2 μg/ml であった。なお、β-lactamase 産生に関しては前者が陰性、後者が陽性であった。15 日間の本剤投与により、炎症所見は治まり、完全に除菌された。

Case 6 (Fig. 5) は 68 歳男性で慢性気管支炎の患者である。当初、*S. pneumoniae* と *H. influenzae* の複数菌感染で *H. influenzae* は β-lactamase 陰性であったので

TIPC が投与されたが無効、本剤投与に切り替えた。治験直前の喀痰培養では上記 2 菌に加えて β-lactamase 陽性の *B. catarrhalis* が分離された。*H. influenzae*, *B. catarrhalis* に対する TIPC の MIC 値は各々 0.39, 12.5 μg/ml であったが、BRL 28500 については共に 0.39 μg/ml であった。本剤投与により完全に除菌され、臨床的にも大きな改善が認められた。

Case 7 (Fig. 6) は 31 歳の男性で、ネフローゼ症候群、SLE により長年ステロイド（最近、数ヵ月は prednisolone 20 mg を隔日内服）が投与されており、併せて数年前より慢性気管支炎の治療を外来にて行っていた患者である。喀痰中有意菌は当初 *B. catarrhalis* (β-lactamase 陽性) であって、経口で ABPC が投与されたが無効、本剤投与に切り替えた。直前の喀痰培養で *B. catarrhalis* と *P. aeruginosa* を分離、前者の TIPC に対する MIC 値は 6.25 μg/ml, BRL 28500 の方は 0.78 μg/ml であった。本剤が 9 日間投与されたが、その間に両菌は消失、臨床的にも明らかな改善がみられた。

Case 8 (Fig. 7) は 55 歳の男性で慢性気管支炎の患者

Fig. 6 Case 7: R. S. 31 M chronic bronchitis with SLE

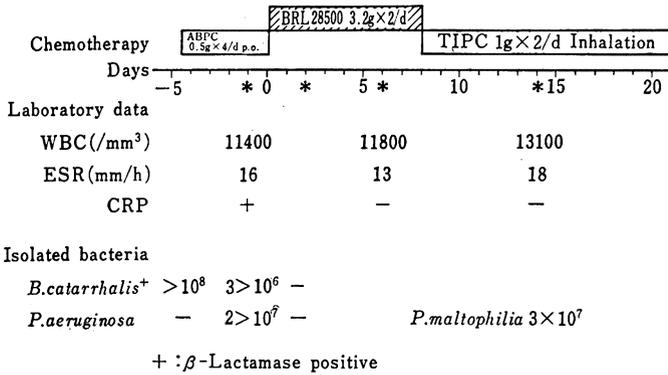
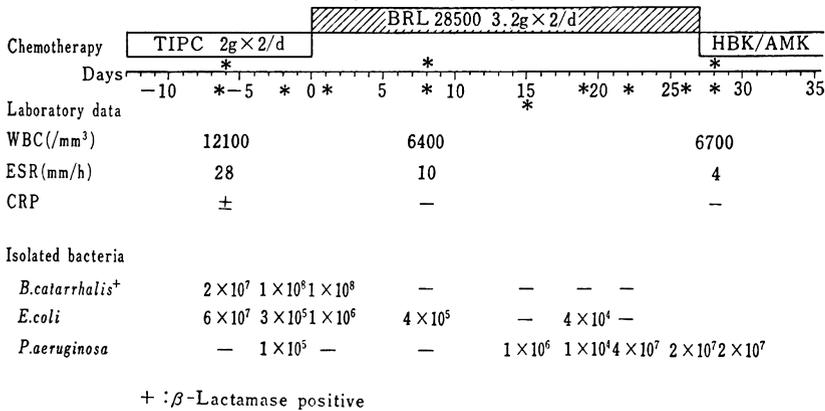


Fig. 7 Case 8: T. S. 55 M chronic bronchitis



である。TIPC による治療中に *B. catarrhalis* (β-lactamase 陽性) が出現し、気道感染徴候が明らかになったので本剤による治験を開始した。直前の喀痰培養では *B. catarrhalis* の他に *E. coli* も検出されたが、これらの菌に対する TIPC の MIC 値は各々 12.5, >50 μg/ml であり、一方、BRL 28500 の方は各々 0.39, 50 μg/ml であった。治療により *B. catarrhalis* は直ちに消失し、臨床症状も明らかに改善してきたが、その後の経時的な喀痰培養では *E. coli* が時に検出されていたが、やがて *P. aeruginosa* が常に分離されるようになった。

4. 体内動態

Table 3, Fig. 8 に BRL 28500 3.2 g を 1 時間で点滴静注した時の TIPC 並びに CVA の血清中濃度の動態を示した。本実験は 6 例の慢性気管支炎患者 (Table 1 の case 2, 3, 5 を除く 6 例) について行われた。点滴終了時の血清中濃度のピーク値は TIPC は 211.09 ± 5.10 μg/ml, CVA は 5.31 ± 2.16 μg/ml であった。

Table 3, Fig. 9 に同投与時の喀痰中 TIPC 濃度を

Fig. 8 Serum Level of TIPC and CVA after i. v. administration of 3.2 gram BRL 28500 in patients with chronic bronchitis

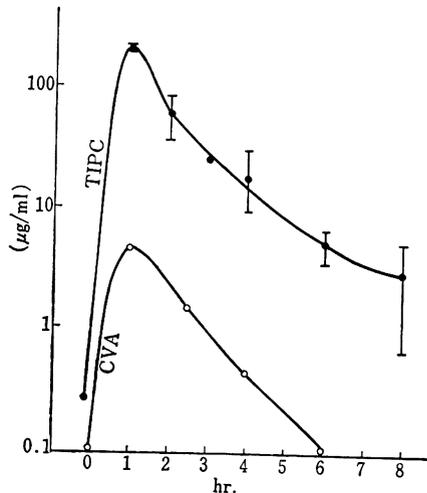
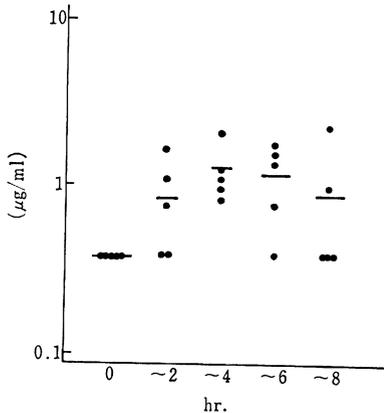


Table 3 Serum and sputum concentration of TIPC and CVA after administration of BRL28500 (3.2g) D.I.

No. (Case No.)	Drugs	Time (hr.)									
		Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)						Sputum concentration ($\mu\text{g/ml}$)			
		1	2	3	4	6	8	0-2	2-4	4-6	6-8
1 (1)	TIPC		43.79		13.20	4.91		<0.78	0.99	<0.78	5.94
	CVA		1.15		0.36	0.12		<0.08	<0.08	<0.08	0.29
2 (4)	TIPC		53.34			3.02	<0.78	<0.78		<0.78	<0.78
	CVA		0.18			<0.08	<0.08	<0.08		<0.08	<0.08
3 (6)	TIPC		74.49		21.51	7.57	2.94	1.69	0.87	<0.78	<0.78
	CVA		0.80		0.41	0.15	<0.08	0.14	<0.08	<0.08	<0.08
4 (7)	TIPC	206.18	104.61		38.25		6.34	0.78	1.31	1.85	2.35
	CVA	6.37	4.62		0.85		0.12	<0.08	<0.08	<0.08	<0.08
5 (8)	TIPC	216.36	43.37	25.12	13.62	5.33		1.13	1.15	1.63	
	CVA	2.82	0.50	0.37	0.18	0.09		<0.08	<0.08	<0.08	
6 (9)	TIPC	210.72	94.54	54.11	39.05	24.14	10.49	2.96	2.49	2.24	5.35
	CVA	6.73	3.32	1.87	1.23	0.79	0.37	0.16	0.14	0.16	0.26
\bar{x} (S.D.)	TIPC	211.09 (5.10)	69.02 (26.41)	39.62 (20.50)	25.13 (12.78)	8.99 (8.62)	4.94 (4.52)	0.96 (1.21)	1.36 (0.65)	0.95 (1.06)	2.73 (2.84)
	CVA	5.31 (2.16)	1.76 (1.79)	1.12 (1.06)	0.61 (0.43)	0.23 (0.32)	0.12 (0.17)	<0.08 (-)	<0.08 (-)	<0.08 (-)	0.11 (0.15)

Fig. 9 Concentration of TIPC in sputum after i.v. administration of 3.2 gram BRL 28500 in patients with chronic bronchitis



示した。喀痰中濃度はピークを与える時間は明確ではなかったが、2~4時間で $1.36 \pm 0.65 \mu\text{g/ml}$ であった。一方、CVAの喀痰中濃度については、いずれの時間においても測定限界以下であったが、6~8時間で痕跡程度みられた。

III. 考 察

AMPCやTIPCのようなペニシリン剤に β -lactamase阻害剤であるCVAを配合することによって、 β -

lactamase産生菌に対する抗菌力が大幅に増すことが*in vitro*の実験⁹⁾から、更には臨床試験データ⁴⁾から明らかにされた。今回の我々のデータからも、 β -lactamase産生*B. catarrhalis*に対するBRL 28500のMIC値がTIPC単独のMIC値より4~6管も低く、0.1~0.39 $\mu\text{g/ml}$ の範囲にあることが示された。臨床効果の面でも、この*in vitro*のデータを反映して、本剤の試験開始に先立って投与されたABPCやTIPCでは除菌不能であった各症例に本剤使用したところ、起炎菌を完全に消失せしめることが出来た。

慢性呼吸器疾患に併発する慢性気道感染症の起炎菌の推移を眺めてみると、*H. influenzae*の分離率が最も高く、続いて*B. catarrhalis*が*S. pneumoniae*より高い頻度で分離されている⁹⁾。*H. influenzae*については、当科で1977年に1株の β -lactamase陽性株を分離して以来、年々陽性株が増加し、1982年には23.9%に達した¹⁰⁾。一方、*B. catarrhalis*については、分離株の80%以上が β -lactamase産生株である¹¹⁾。したがって、これらの菌を起炎菌とする慢性呼吸器感染症の治療には β -lactamaseに安定な抗生剤を当初より選択することが強く要求される。

慢性呼吸器感染症のもう一つの欠かせない起炎菌は*P. aeruginosa*であろう。今回、本菌による気道感染症、2症例に本剤を使用したか、細菌学的にも臨床的にも良好な結果を得るに至らなかった。また、他の2症例で本

菌に菌交代を起した。*P. aeruginosa* に関しては、これまでの諸データを見ても CVA 添加による相乗効果はあまり明らかではないようである。VAN LANDUYT 等⁹⁾の β -lactamase 産生臨床分離株における TIPC と TIPC + CVA の抗菌力の比較においても、*P. aeruginosa* に対する抗菌力は TIPC に CVA を添加すると否とに拘わらず、その MIC 値は 32~128 $\mu\text{g/ml}$ であった。同様の結果は、今回の我々のデータからも得られており、この事実は臨床試験成績を裏書きするものと思われる。

慢性気道感染症の患者に本剤 3.2 g (CVA 0.2 g + TIPC 3.0 g) を点滴静注した時の TIPC の血清中ピーク濃度はおよそ 210 $\mu\text{g/ml}$, CVA のそれはおよそ 5.3 $\mu\text{g/ml}$ であり、両薬剤の血清中濃度比は 40 : 1 (投与前 15 : 1) であった。これらの値は、健康成人に本剤を投与した時の血中動態と大差のない値である¹²⁾。また、この場合の喀痰中濃度は、TIPC は 2~4 時間でおよそ 1.4 $\mu\text{g/ml}$, CVA は 6~8 時間値以外測定限界 (0.08 $\mu\text{g/ml}$) 以下で、いずれも血清中ピーク濃度の 1% にも満たないことが示された。この事実から考えても、TIPC 単独では β -lactamase 産生 *B. catarrhalis*, *H. influenzae* による気道感染を抑えることは困難であり、同様の意味から、*P. aeruginosa* 感染も一般的には除菌が不可能であると考えられる。

今回、BRL 28500 に関する基礎的、臨床的検討から、慢性呼吸器感染症の治療に本剤が極めて有用であることが実証された。殊に、 β -lactamase 産生 *B. catarrhalis*, そして恐らくは *H. influenzae* による慢性気道感染に優れた作用を発揮することが示唆される。

参 考 文 献

- 1) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 田口幹雄, 宍戸春美: 耐性化が問題の細菌類—その現状と今後— 3, インフルエンザ菌, 日本臨床, 第 42 巻, 第 3 号, 164~170, 1984
- 2) 橋本 一, 大久保豊司: 耐性化が問題の細菌類—その現状と今後— 2, ブドウ球菌, 日本臨床, 第 42 巻, 第 3 号, 158~163, 1984
- 3) HUNTER, P. A.; K. COLEMAN, J. FISHER & D. TAYLOR: *In vitro* synergistic properties of clavulanic acid, with ampicillin, amoxycillin and ticarcillin. J. Antimicrob. Chemother. 6 : 445~470, 1980
- 4) FILE JR., T. M.; J. S. TAN, SARA-JANE SALS-TROM, L. A. JOHNSON & F. GAIL: Timentin versus piperacillin or moxalactam in the therapy of acute bacterial infections. Antimicrob. Agents Chemother. 23(6) : 310~313, 1984
- 5) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木寛: 喀痰内細菌叢定量培養法 $\geq 10^7/\text{ml}$ の意義, 日本胸部疾患学会雑誌. 16 (2) : 77~89, 1978
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. Chemotherapy 23 : 巻頭 1, 1975
- 7) BRL 28500 の体液内濃度測定法: 明治製菓, ビーチャム薬品
- 8) VAN LANDUYT, H. W.; B. DENOLF & A. LAMBERT: Comparative activity of ticarcillin and ticarcillin plus clavulanic acid against β -lactamase-producing clinical isolates. Proceedings of the 12th International Congress of Chemotherapy, Vol. 1 ; 767~770, 1981
- 9) 西岡きよ: 菌側因子をめぐる最近の動向—*Streptococcus pneumoniae*—臨床と細菌. 11 (4) : 5~9, 1984
- 10) 西岡きよ, 滝島 任: 呼吸器病原 *Haemophilus influenzae* の抗生物質感受性の検討 Ampicillin 耐性菌の現状. 感染症学雑誌, 57 (6) : 495~503, 1983
- 11) 西岡きよ, 井田士朗, 滝島 任: 呼吸器感染症における *Branhamella catarrhalis* の意義と抗生物質感受性. Jap. J. Antibiotics. 37 (7) : 1289~1293, 1984
- 12) 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

CLINICAL STUDIES OF BRL 28500
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN PATIENTS WITH
CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

SHIROH IDA, KIYO NISHIOKA and TAMOTSU TAKISHIMA

The First Department of Internal Medicine Tohoku University School of Medicine

BRL 28500, a new formulation of ticarcillin (TIPC 15 parts) and the beta-lactamase inhibitor, clavulanic acid (CVA 1 part), was administered to 9 patients who were suffering from bacterial respiratory infections complicating chronic respiratory disease. Administration of the drug was by drip infusion, at a dose of 3.2 g BRL 28500 (TIPC : 3.0 g, CVA : 0.2 g) twice a day.

Bacteriological examination revealed that both *B. catarrhalis* (4 out of 6 isolates were beta-lactamase positive) and *H. influenzae* (all 3 isolates were beta-lactamase negative) were completely eradicated, although other bacteria were substituted in 2 out of the 7 patients infected with these strains. The results seem to be reasonable in view of the MICs of BRL 28500 which were 0.1 to 0.78 $\mu\text{g/ml}$ against the 6 isolates of *B. catarrhalis* and 0.2 to 0.39 $\mu\text{g/ml}$ against the 3 isolates of *H. influenzae*. These compare with the peak concentration of the drug in sputum which reached a level of 1.59 ± 0.67 $\mu\text{g/ml}$ 2 to 4 hours after administration.

Global assessment of clinical efficacy, considering alleviation of symptoms and improvement of laboratory findings, gave an evaluation of good or excellent response in 6 out of 9 cases.

Regarding side effects, diarrhea occurred in one patient who discontinued treatment. In another patient there was a slight elevation of blood transaminases.

It is therefore concluded that BRL 28500 is an excellent antibiotic for the treatment of chronic respiratory tract infections especially when caused by beta-lactamase producing bacteria.