

## BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の抗菌力および 呼吸器感染症に関する臨床的検討

渡辺 彰・青沼 清一・大泉耕太郎・佐々木昌子・大沼 菊夫  
小野 玲子・本田 芳宏・大谷 紀子・今野 淳  
東北大学抗酸菌病研究所内科

$\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤の Clavulanic acid とペニシリン系抗生物質の Ticarcillin との合剤である BRL 28500 の *in vitro* 抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床効果、細菌学的効果、副作用を検討した。

BRL 28500 の抗菌力は、黄色ブドウ球菌に対しては Ticarcillin と同等であるが、大腸菌、エンテロバクター、セラチアおよび緑膿菌に対しては Ticarcillin より 2~4 倍強かった。特に、肺炎桿菌に対しては Ticarcillin より約 30 倍強かった。Piperacillin と比較した場合、BRL 28500 の抗菌力は、黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌に対しては同等であるが、エンテロバクター、セラチアおよび緑膿菌に対しては 1/2~1/4 程度の抗菌力であった。

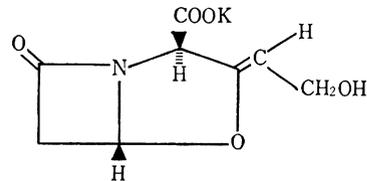
呼吸器感染症 15 例（肺炎 9 例、気管支拡張症二次感染 2 例、肺癌二次感染 4 例）に対して BRL 28500 を 1 回 3.2 g、1 日 2~3 回、5~16 日間点滴静注投与した。臨床効果は、著効 5 例、有効 6 例、やや有効 1 例、無効 3 例であった。起炎菌として肺炎球菌 3 株、ブランハメラ 1 株、インフルエンザ菌 4 株、緑膿菌 2 株の計 10 株を分離し、全株が BRL 28500 の投与により消失した。副作用症状として 1 例に drug fever を認め、この例では GOT と GPT および LDH の上昇も認められた。他に GPT のみの上昇を 1 例に認めたがいずれも軽度で投与終了後には正常化した。

BRL 28500 は Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の比率で配合した注射用抗生物質であるが、CVA と TIPC はそれぞれ Fig. 1 に示す構造式を有する。CVA は英国ビーチャム社が開発した  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤で、それ自身の抗菌力は弱く、単独で臨床応用することは出来ないが、耐性菌の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼ（特にペニシラーゼ型、オキシミノセファロスポリナーゼ型）と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久不活化するとされる<sup>1-7)</sup>。一方、TIPC はグラム陽性・陰性菌の双方に対して強い抗菌力を有するペニシリン系抗生物質で、すでに広く臨床応用されている。TIPC はセファロスポリナーゼ型の  $\beta$ -ラクタマーゼには安定であるが、ペニシラーゼ型の  $\beta$ -ラクタマーゼには、加水分解を受けやすく不安定である。したがって、TIPC に CVA を配合すれば全ての型の  $\beta$ -ラクタマーゼに安定となることが考えられる<sup>8-10)</sup>。CVA の有効血中濃度と TIPC の常用量の双方を勘案<sup>11)</sup>して 1:15 の配合比で設定された BRL 28500 は TIPC の優れた有用性をさらに進展させた抗生物質となることが期待される。

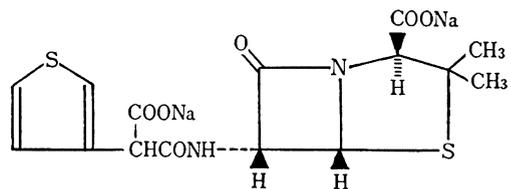
今回私どもは、種々の臨床分離病原細菌に対する BRL 28500 の MIC を測定して、TIPC および piper-

cillin (PIPC) と比較検討し、さらに呼吸器感染症に対する臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討して臨床における本剤の位置づけを考察したので以下に報告する。

Fig. 1 Chemical structures of CVA and TIPC



Potassium clavulanate



Sodium ticarcillin

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

MIC の測定にはダイナテック MIC 2000 システム (Dynatech Laboratories inc.) による液体培地希釈法を用いた。MIC を測定した薬剤は BRL 28500, TIPC, PIPC の 3 薬剤である。MIC 測定の対象とした菌は東北大学抗酸菌病研究所付属病院および仙台厚生病院において分離された *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* の 6 菌種、各 20 株、計 120 株である。

各薬剤の倍数希釈系列を Mueller-Hinton broth (Difco) を用いて作成し、これをダイナテック MIC 2000 システムのディスペンサーにより 96 個 (8×12) のウェルを有するマイクロタイター・プレートの各ウェルに無菌的に 0.1 ml ずつ分注した。一方、上記の 120 株を、Mueller-Hinton broth (Difco) で 37°C, 20 時間培養し、その 10 倍希釈液を同システムのイノキュレーターにより各ウェルに 0.0015 ml ずつ接種した。この方法での接種菌量はグラム陰性桿菌の場合ほぼ  $10^8$ /CFU/ml となり、*Staphylococcus* sp. の場合ほぼ  $10^5$  CFU/ml となる。菌液を接種した後、37°C, 20 時間培養して各ウェル内の混濁を肉眼的に観察して感受性を判定した。

2. 成績

1) *Staphylococcus aureus* に対する各薬剤の MIC の分布と累積曲線を Fig. 2 に示し、本剤の MIC と TIPC および PIPC の MIC との相関を Fig. 3 に示した。本剤の MIC 分布のピークは 12.5  $\mu\text{g/ml}$  にあり、25  $\mu\text{g/ml}$  までで全株の発育を阻止し、対照の TIPC, PIPC とほぼ同等の抗菌力を示した。

2) *Escherichia coli* に関する成績を Fig. 4 と Fig. 5 に示した。本剤の MIC は 3.13~200  $\mu\text{g/ml}$  以上に広

く分布した。対照の TIPC より 1~2 段階優れ、PIPC とほぼ同等の抗菌力を示した。Fig. 5 には、TIPC に対して強い耐性を示した株が CVA の配合により、低濃度で発育を阻止されることが示されている。

3) *Klebsiella pneumoniae* に関する成績を Fig. 6 と Fig. 7 に示した。本剤の MIC 分布のピークは 12.5~25  $\mu\text{g/ml}$  にあって TIPC より 5 段階以上優れ、PIPC とほぼ同等の抗菌力を示した。Fig. 7 には、TIPC に対して強い耐性を示した株が CVA の配合により、低濃度で発育を阻止されることが示されている。

4) *Enterobacter cloacae* に関する成績を Fig. 8 と Fig. 9 に示した。本剤の MIC 分布のピークは 12.5  $\mu\text{g/ml}$  にあって TIPC より 1 段階優れるが、PIPC より 1~2 段階劣る抗菌力を示した。Fig. 9 には、CVA の配

Fig. 2 Distribution and cumulative curve of MICs of BRL 28500 and other penams against 20 strains of clinically isolated *Staphylococcus aureus*

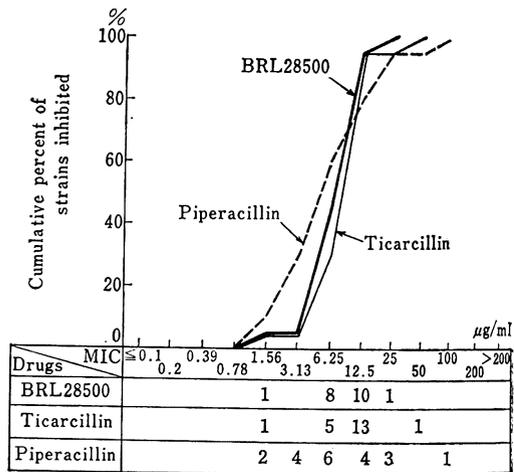


Fig. 3 Correlation of MICs between BRL 28500 and Ticarcillin or Piperacillin against 20 strains of clinically isolated *Staphylococcus aureus*

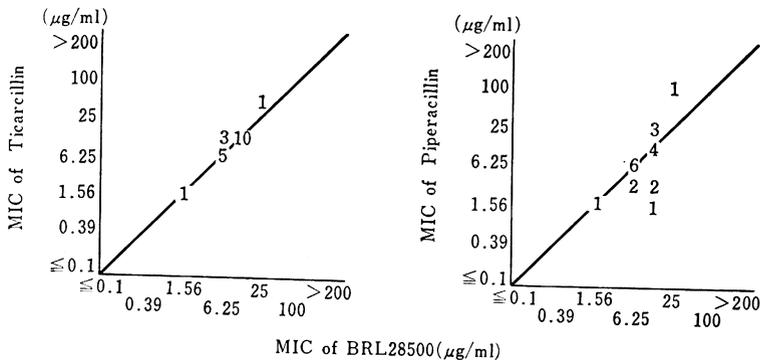


Fig. 4 Distribution and cumulative curve of MICs of BRL 28500 and other penams against 20 strains of clinically isolated *Escherichia coli*

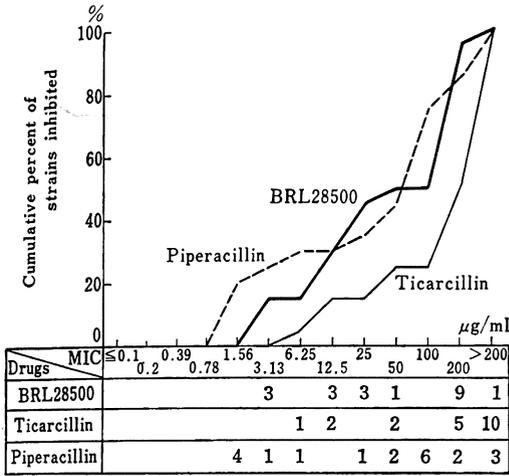


Fig. 6 Distribution and cumulative curve of MICs of BRL 28500 and other penams against 20 strains of clinically isolated *Klebsiella pneumoniae*

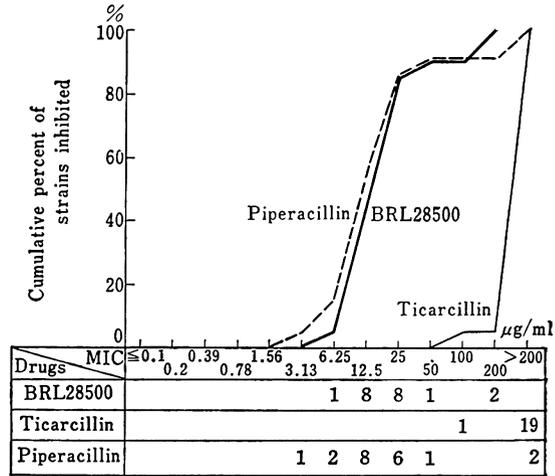


Fig. 5 Correlation of MICs between BRL 28500 and Ticarcillin or Piperacillin against 20 strains of clinically isolated *Escherichia coli*

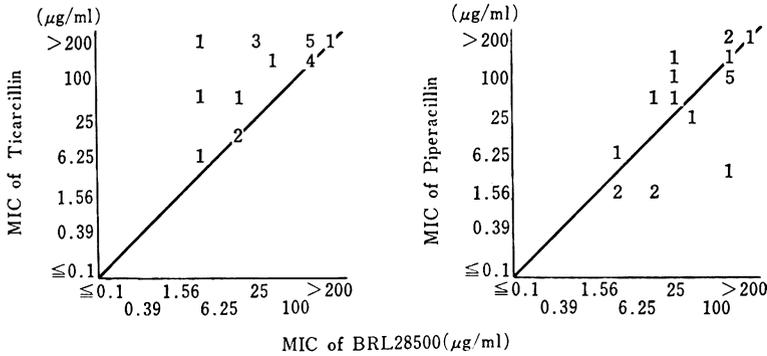


Fig. 7 Correlation of MICs between BRL 28500 and Ticarcillin or Piperacillin against 20 strains of clinically isolated *Klebsiella pneumoniae*

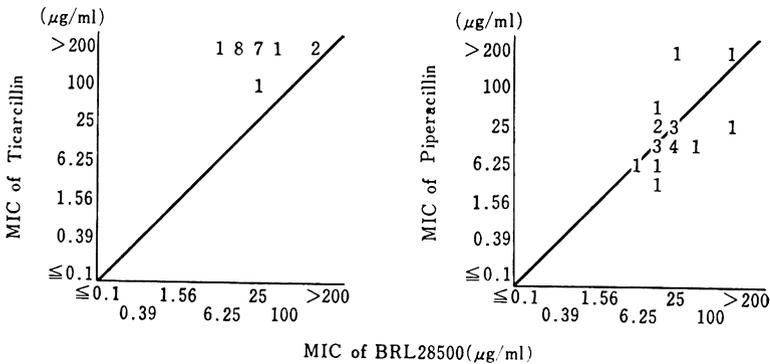


Fig. 8 Distribution and cumulative curve of MICs of BRL 28500 and other penams against 20 strains of clinically isolated *Enterobacter cloacae*

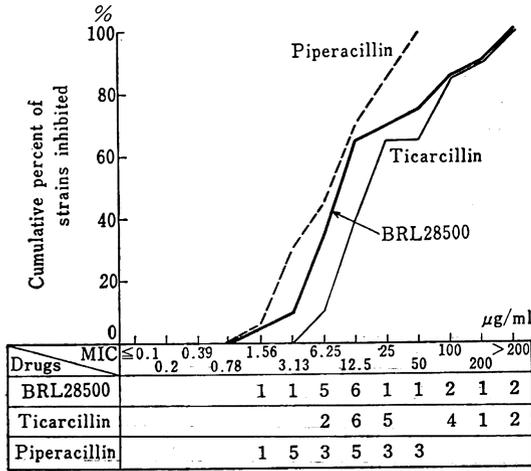


Fig. 10 Distribution and cumulative curve of MICs of BRL 28500 and other penams against 20 strains of clinically isolated *Serratia marcescens*

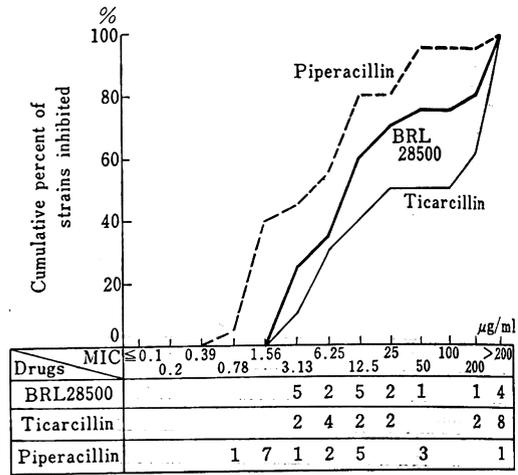


Fig. 9 Correlation of MICs between BRL 28500 and Ticarcillin or Piperacillin against 20 strains of clinically isolated *Enterobacter cloacae*

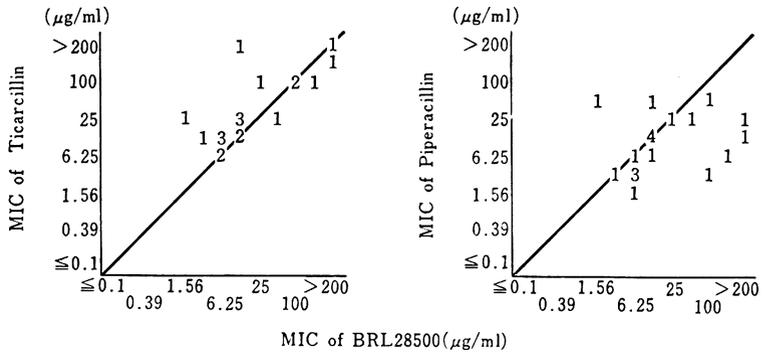


Fig. 11 Correlation of MICs between BRL 28500 and Ticarcillin or Piperacillin against 20 strains of clinically isolated *Serratia marcescens*

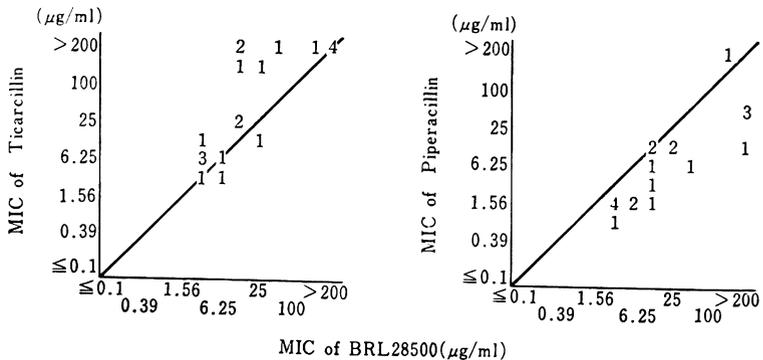
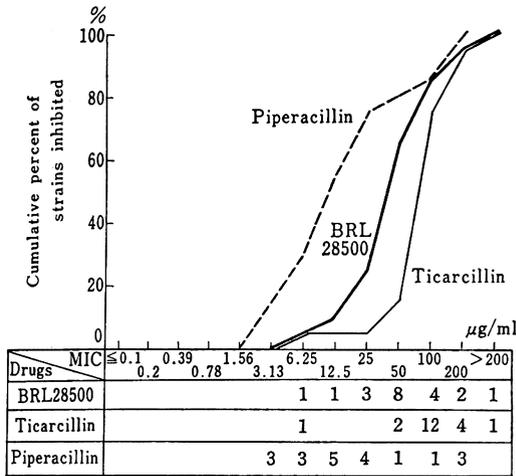


Fig. 12 Distribution and cumulative curve of MICs of BRL 28500 and other penams against 20 strains of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa*



合による TIPC の抗菌力の増強が本菌種の場合には *Escherichia coli* や *Klebsiella pneumoniae* の場合ほど強くないことが示されている。

5) *Serratia marcescens* に関する成績を Fig. 10 と Fig. 11 に示した。本剤は TIPC より 1~2 段階優れ、PICP より 1~2 段階劣る抗菌力を示した。Fig. 11 には、CVA の配合による TIPC の抗菌力の増強が本菌種の場合には *Enterobacter cloacae* と同様に余り強くないことが示されている。

6) *Pseudomonas aeruginosa* に関する成績を Fig. 12 と Fig. 13 に示した。本剤の MIC 分布のピークは 50 µg/ml にあって TIPC より 1 段階優れ、PICP より 2 段階劣る抗菌力を示した。本菌種の場合にも、CVA の配合による TIPC の抗菌力の増強が余り強くないこと

が Fig. 13 に示されている。

II. 臨床成績

1. 対象と薬剤投与方法・量

昭和 58 年 11 月から昭和 59 年 9 月まで東北大学抗酸菌病研究所付属病院内科および仙台厚生病院内科に入院した呼吸器感染症 15 例に、BRL 28500 を投与してその臨床効果、細菌学的効果および副作用について検討した。本剤の投与対象の内訳は急性肺炎 9 例（内 5 例には種々の基礎疾患を認める）、気管支拡張症二次感染 2 例、肺癌二次感染 4 例であった。

症例の年齢分布は 40 歳から 83 歳、平均 63.4 歳であり、性別は男 10 例、女 5 例であった。体重は 37 kg から 65 kg に分布し、平均 52.9 kg であった。薬剤は全例において 1 回 3.2 g (CVA 0.2 g + TIPC 3.0 g) を 1 日 2 回あるいは 3 回点滴静注投与したが、1 日投与量は 6.4 g が 13 例、9.6 g から 6.4 g に減量した例が 2 例であった。投与日数は 5 日から 20 日にわたり、平均 10.7 日であった。総投与量は 25.6 g から 144.0 g にわたり、平均 70.2 g であった。

2. 臨床効果判定の基準

臨床効果の判定に際しては、臨床症状（咳嗽、咯痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音等）および臨床検査成績（細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、α<sub>2</sub>-グロブリン、胸部レ線写真所見等）の改善を目標としたが、従来から私どもは細菌学的効果を重視して呼吸器感染症の判定基準を次のように設定している。

著効：咯痰中から病原細菌が消失し、臨床症状の改善が速やかにかつ著しく、投与開始 3 日以内に改善傾向が強く認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

有効：咯痰中から病原細菌が消失あるいは著明に減少し、臨床症状の改善が投与開始 5 日以内に認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

Fig. 13 Correlation of MICs between BRL 28500 and Ticarcillin or Piperacillin against 20 strains of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa*

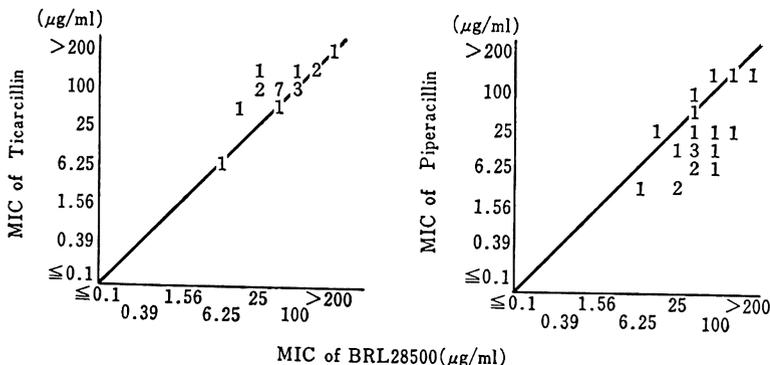


Table 1-1 Therapeutic effects of BRL 28500 on respiratory tract infection

No.	Age (Yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (underlying disease)	Administration of BRL 28500			Bacteriology		Clinical responses					Clinical effect	Side effect
					Route	Daily dose	Duration (days)	Bacteriological response	$\beta$ -lactamase	Fever ( $^{\circ}$ C)	ESR (mm/hr)	CRP	WBC (/mm <sup>3</sup> )			
1	59	M	55	Acute pneumonia (-)	D.I.	3.2g $\times$ 2	8	Normal flora $\downarrow$ <i>S. liquefaciens</i> #	N.D.*	36.9 $\downarrow$ 36.3	18 $\downarrow$ 10	1+ $\downarrow$ -	6,400 $\downarrow$ 5,500	Go.†	(-)	
2	44	F	54	Acute pneumonia (-)	D.I.	3.2g $\times$ 2	7	<i>H. influenzae</i> ## $\downarrow$ <i>A. faecalis</i> ##	(-) (+)	37.4 $\downarrow$ 36.8	44 $\downarrow$ 21	3+ $\downarrow$ -	9,500 $\downarrow$ 6,800	Excellent	(-)	
3	50	F	48	Acute pneumonia (-)	D.I.	3.2g $\times$ 2	15	N.D.* $\downarrow$ Normal flora		36.8 $\downarrow$ 36.6	65 $\downarrow$ 15	4+ $\downarrow$ -	9,100 $\downarrow$ 4,500	Good	(-)	
4	40	M	63	Acute pneumonia (-)	D.I.	3.2g $\times$ 2	6	Normal flora $\downarrow$ <i>S. pneumoniae</i> #	N.D.*	38.9 $\downarrow$ 37.4	111 $\downarrow$ 90	3+ $\downarrow$ 1+	11,200 $\downarrow$ 8,800	Good	(-)	
5	83	F	55	Acute pneumonia (D.M.)	D.I.	3.2g $\times$ 2	13	Normal flora $\downarrow$ Normal flora		37.5 $\downarrow$ 36.7	39 $\downarrow$ 16	1+ $\downarrow$ -	5,700 $\downarrow$ 6,500	Good	GPT†	
6	70	M	64	Acute pneumonia (Mitral insufficiency) (Heart failure)	D.I.	3.2g $\times$ 2	16	<i>H. influenzae</i> ## $\downarrow$ (-)	(-)	37.2 $\downarrow$ 36.3	69 $\downarrow$ 34	3+ $\downarrow$ $\pm$	8,000 $\downarrow$ 7,300	Excellent	(-)	
7	60	M	54	Acute pneumonia (D.M., Chr. hepatitis) (Old pulm. tbc., Gout)	D.I.	3.2g $\times$ 3 $\downarrow$ 3.2g $\times$ 2	7 $\downarrow$ 3	<i>S. pneumoniae</i> ## <i>B. catarrhalis</i> ## $\downarrow$ (-)	(-) (+)	39.6 $\downarrow$ 36.5	55 $\downarrow$ 96	5+ $\downarrow$ 2+	24,700 $\downarrow$ 8,900	Excellent	(-)	
8**	79	M	46	Acute pneumonia (Bronchiectasis) (Old pulm. tbc.)	D.I.	3.2g $\times$ 3 $\downarrow$ 3.2g $\times$ 2	6 $\downarrow$ 14	<i>P. aeruginosa</i> ## $\downarrow$ (-)	N.D.*	36.8 $\downarrow$ 36.6	12 $\downarrow$ 16	3+ $\downarrow$ -	8,100 $\downarrow$ 5,600	Good	(-)	
9**	68	M	55	Acute pneumonia (Pulm. fibrosis)	D.I.	3.2g $\times$ 2	5	Normal flora $\downarrow$ Normal flora		37.3 $\downarrow$ 37.0	88 $\downarrow$ 134	4+ $\downarrow$ 6+	9,200 $\downarrow$ 11,500	Poor	(-)	

\* N.D. = Not determined

\*\* Combined with other antibiotics (Case No. 8 : DKB, No. 9 : AMK, No. 10 : AMK)

Table 1-2 Therapeutic effects of BRL 28500 on respiratory tract infection

No.	Age (Yrs)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (underlying disease)	Administration of BRL 28500			Bacteriology		Clinical responses				Clinical effect	Side effect
					Route	Daily dose	Duration (days)	Bacteriological response	$\beta$ -lac-tamase	Fever ( $^{\circ}$ C)	ESR (mm/hr)	CRP	WBC (/mm <sup>3</sup> )		
10**	77	F	37	Secondary infection with bronchiectasis (E-B. fistel)	D.I.	3.2g $\times$ 2	7	<i>P. aeruginosa</i> # ↓ (-)	(+)	38.2 ↓ 36.9	68 ↓ 47	4+ ↓ 1+	7,000 ↓ 5,400	Excellent	(-)
11	77	F	37	Secondary infection with bronchiectasis (E-B. fistel)	D.I.	3.2g $\times$ 2	10	<i>H. influenzae</i> # ↓ (-)	(-)	37.3 ↓ 37.5	60 ↓ 57	1+ ↓ 1+	6,800 ↓ 5,500	Fair	Drug fever LDH↑ GOT↑ GPT↑
12	52	M	59	Secondary infection with lung cancer (Lung cancer)	D.I.	3.2g $\times$ 2	14	<i>S. pneumoniae</i> # ↓ (-)	(-)	38.4 ↓ 36.5	42 ↓ 54	2+ ↓ -	9,100 ↓ 6,000	Excellent	(-)
13	54	M	65	Secondary infection with lung cancer (Lung ca., Chr. hepatitis)	D.I.	3.2g $\times$ 2	9	<i>S. pneumoniae</i> ### ↓ <i>K. oxytoca</i> #	(-) (+)	38.0 ↓ 38.3	108 ↓ 78	6+ ↓ 5+	6,300 ↓ 8,000	Poor	(-)
14	69	M	64	Secondary infection with lung cancer (Lung ca., D.M.)	D.I.	3.2g $\times$ 2	13	<i>H. influenzae</i> # ↓ (-)	(-)	38.4 ↓ 37.2	67 ↓ 59	4+ ↓ 1+	8,500 ↓ 8,900	Good	(-)
15	69	M	38	Secondary infection with lung cancer (Lung ca., D.M.)	D.I.	3.2g $\times$ 2	7	Normal flora ↓ <i>S. liquefaciens</i> ##	(+)	37.4 ↓ 36.7	115 ↓ 108	6+ ↓ 6+	17,000 ↓ 14,000	Poor	(-)

\* N.D. = Not determined

\*\* Combined with other antibiotics (Case No. 8 : DKB, No. 9 : AMK, No.10 : AMK)

Table 2 Summary of clinical effects of BRL 28500

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Pneumonia (without underlying disease)	1	3			4
Pneumonia (with underlying disease)	2	2		1	5
Secondary infection with bronchiectasis	1		1		2
Secondary infection with lung cancer	1	1		2	4
Total	5	6	1	3	15

Efficacy rate : 73.3%

Table 3 Bacteriological effect of BRL 28500

	Eliminated	Unchanged	Total
<i>S. pneumoniae</i>	3(1)*		3
<i>B. catarrhalis</i>	1		1
<i>H. influenzae</i>	4(1)*		4
<i>P. aeruginosa</i>	2		2
Total	10	0	10

( ) \* ..... colonization

やや有効：細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの、または細菌学的効果はなかったが投与開始1週間以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効：細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの、あるいは悪化したもの。

### 3. 成績

Table 1 に症例の一覧を示し、Table 2 に疾患別の総合臨床効果を示した。15 例に対する BRL 28500 の臨床効果の内訳は著効 5 例、有効 6 例、やや有効 1 例、無効 3 例であり、有効率は 73.3% であった。

Table 3 は細菌学的効果についてのまとめである。15 例中 9 例から有意の病原細菌 10 株を分離し、その内容は肺炎球菌 3 株、ブランハメラ 1 株、インフルエンザ菌 4 株、緑膿菌 2 株であった。全株が本剤の投与により消失した。2 株が他の菌種に交代しているが、臨床症状の増悪はなく単なる菌交代現象と考えられた。

以下に代表的な症例の経過概要と臨床効果を簡単に記す。

症例 2 44 歳、女、54 kg、急性肺炎

昭和 59 年 4 月 28 日から咳嗽が出現し、近医で治療を受けたが改善しなかった。5 月 8 日頃から喀痰、微熱、胸痛が出現し、他医において胸部レ線陰影を指摘され、紹介により 5 月 10 日当科外来を受診した。胸部レ線写真にて左中肺野に浸潤影を認め、急性肺炎の診断で

翌 11 日入院した。喀痰からは *H. influenzae* を分離した。皮内反応を施行したところ、同時に検討した L-105 と 6315-S はいずれも陽性であったが本剤は陰性であった。本剤の 1 回 3.2g、1 日 2 回の投与を開始して起炎菌は消失し、上記症状の順調な改善も得られ、さらに胸部レ線陰影も 1 週間後にはほぼ消失して著効と判定した。

症例 6 70 歳、男、64 kg、急性肺炎、僧帽弁閉鎖不全症、うっ血性心不全

Fig. 14 に臨床経過を示した。

昭和 58 年 11 月下旬から息切れが出現、12 月 3 日、咳嗽、喀痰と共に呼吸困難が出現して当科に入院した。上記診断で Cefoperazone (CPZ) 1 日量 2g と共に強心剤、利尿剤を投与して心不全は軽快した。しかし肺炎症状は余り軽快せず、喀痰からは *H. influenzae* を持続して分離した。12 月 24 日からは微熱も出現したため 12 月 27 日から CPZ に代えて本剤を 1 回 3.2g、1 日 2 回投与して 1 週間後には息切れはほぼ消失し、起炎菌の消失と胸部レ線陰影の改善および臨床検査成績の改善が得られて著効と判定した。

症例 7 60 歳、男、54 kg、急性肺炎、糖尿病、陳旧性肺結核、慢性肝炎、痛風

Fig. 15 に臨床経過を示した。

以前から上記基礎疾患にて当科外来に通院していた。昭和 59 年 2 月 28 日頃から感冒様症状と共に咳嗽、喀痰が出現し、次第に増強した。3 月 5 日には 39.6°C の発熱、胸痛、呼吸困難、全身倦怠感が出現し、3 月 6 日当科に入院した。入院時、胸部レ線写真にて右全肺野に浸潤性陰影を認め、血圧 60/40、無尿、チアノーゼ、脱水症状を認めるなど急性循環不全の状態であった。喀痰から *S. pneumoniae* と共にペニシラーゼ産生性の *B. catarrhalis* を分離し、末梢血の白血球数が 24700/mm<sup>3</sup> を示した。本剤の 1 回 3.2g、1 日 3 回の投与により 2 日後にはチアノーゼと脱水症状は消失し、4~5 日後に

Fig. 14 Case No. 6 70 y. o., Male, 64 kg.  
Acute pneumonia, Mitral insufficiency, Congestive heart failure

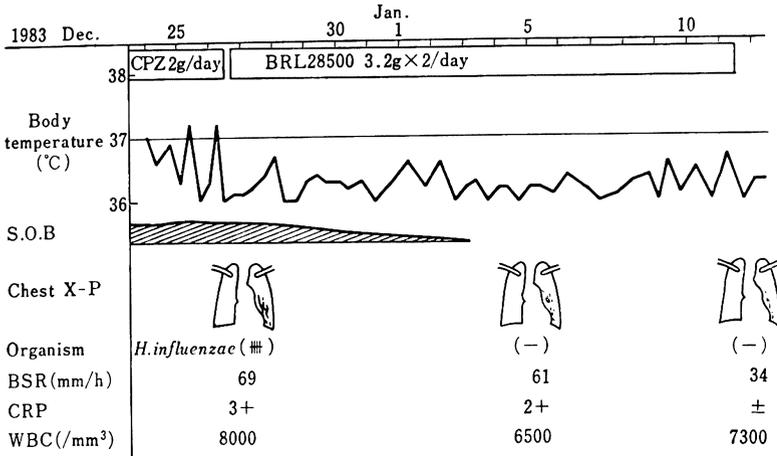


Fig. 15 Case No. 7 60 y. o., Male, 54 kg.  
Acute pneumonia, Diabetes mellitus, Old pulmonary tuberculosis, Gout, chronic hepatitis

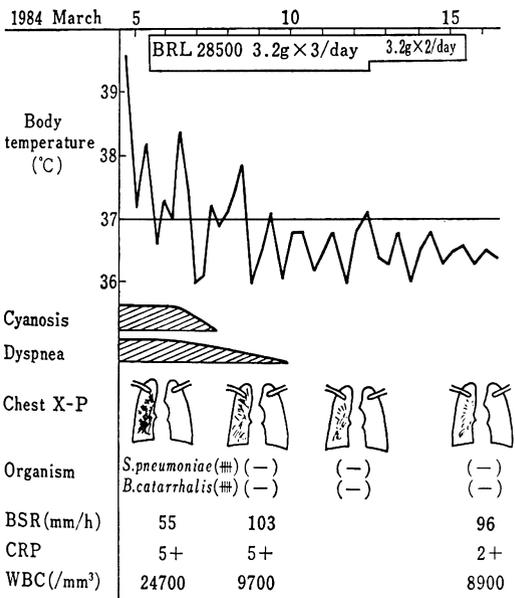
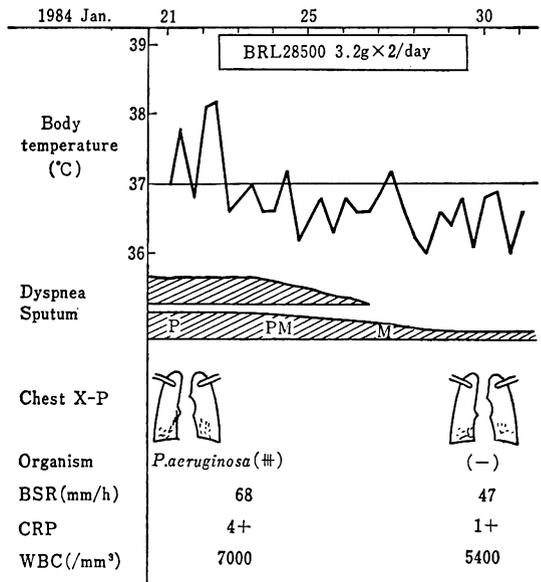


Fig. 16 Case No. 10 77 y. o., Female, 37 kg.  
Secondary infection with bronchiectasis, Esophago-bronchial fistel



は呼吸困難、胸痛は消失し、平熱化も得られた。胸部レ線陰影の吸収は順調で起炎菌の消失も得られて著効と判定した。

症例 8 79 歳，男，46 kg，急性肺炎，陳旧性肺結核 昭和 59 年 6 月初め肺炎を發症して近医に 通院していたが改善せず，6 月 26 日 当院に入院した。起炎菌は *H. influenzae* であったが，加療にもかかわらず増悪し，CO<sub>2</sub> ナルコーシスの状態となった。気管切開下にレスピレーターを装着して改善が得られ，1 週間後にはレスピ

レーターから離脱した。しかしその頃から再び膿性痰の 喀出が見られ，緑膿菌を持続排出するようになり，胸部 レ線写真で新たな陰影が出現した。それまで投与されて いた Cephalothin (CET) と Dibekacin (DKB) のうち CET を中止して，DKB と共に本剤を 1 回 3.2g，1 日 3 回，7 日目からは 1 日 2 回投与した。緑膿菌の消失， 胸部レ線陰影の改善，臨床症状と検査成績の改善が得ら れて有効と判定した。

症例 10 77 歳，女，37 kg，気管支拡張症二次感染， 食道気管支瘻

Fig. 17 Case No. 14 69 y. o., Male, 64 kg.  
Secondary infection with lung cancer, D. M.

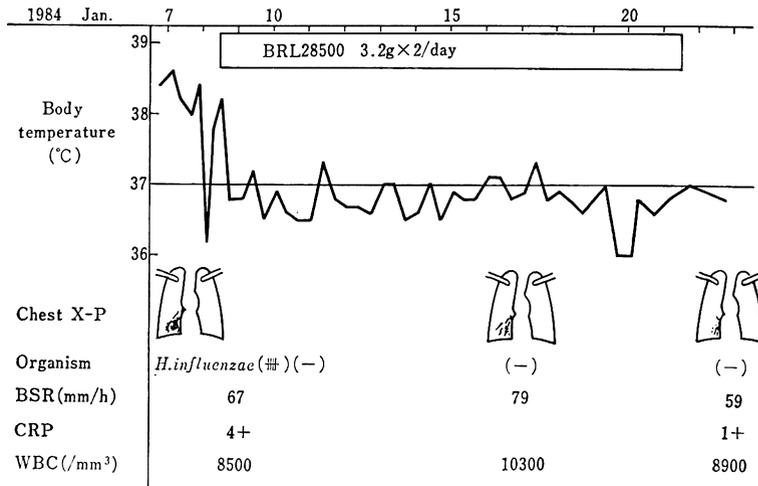


Fig. 16 に臨床経過を示す。

昭和45年頃から気管支拡張症を指摘されて当科に入院しており、昭和52年に食道気管支瘻を発見された。昭和58年7月から肺炎を発症して当院に入院し、加療により軽快が得られたが8月下旬から緑膿菌を持続排出するようになり、1~2ヶ月に1回急性増悪を繰り返していた。今回は昭和59年1月20日から咳嗽、喀痰、発熱および呼吸困難が増悪したため、それまで投与していた Amikacin (AMK) に加えて本剤を1回 3.2g、1日2回投与した。4~5日後には呼吸困難はほぼ消失し、他の臨床症状や臨床検査成績の速やかな改善と緑膿菌の消失が得られて著効と判定した。

症例14 69歳、男、64kg、肺癌二次感染、糖尿病  
Fig. 17 に臨床経過を示す。

昭和58年10月末から咳嗽が出現し、11月中旬から肺炎として某院に入院し加療を受けた。一時改善するも再燃が見られ、胸部レ線陰影から肺癌を疑われて昭和59年1月7日当科に入院した。入院後の精査により肺癌であることが判明したが、入院時から咳嗽、喀痰、胸痛および38°C台の発熱が見られ、喀痰からは *H. influenzae* を分離した。本剤の1回 3.2g、1日2回の投与を開始して翌日にはほぼ平熱化し、臨床症状と臨床検査成績の改善および起炎菌の消失が得られて有効と判定した。

#### 4. 副作用

本剤投与に伴なう副作用および臨床検査成績に与える影響について検討した。Table 4 には臨床検査成績の推移を示したが、施設により正常値の範囲が異なるので、Table 4 には各施設の肝・腎機能の正常値を付記すると

ともに、本剤の投与に起因すると考えられる異常値についてはそれを丸で囲んで示した。

本剤が投与された15例の内1例(症例11)において drug fever が認められた。この例は症例10の再投与例であるが、今回は本剤を開始してからむしろ微熱傾向が出現し、9日目から増強したので10日目に中止した。本剤中止後平熱化し、またLDHの一過性上昇も見られたので、軽度の発熱ではあるが drug fever と考えられた。

臨床検査成績の異常として、この drug fever の例に GOT と GPT の上昇を認め、また他の1例(症例5)に GPT のみの上昇を認めたが、いずれも軽度で一過性であり、投与終了後には正常化した。これらの異常については本剤投与に起因するものである可能性が考えられる。

なお、症例12では GOT と GPT の上昇が見られるが、これは肺癌の肝転移によるものであり、本剤との因果関係はないものと判断した。

### III. 考 察

近年の抗菌性抗生物質の進歩は特にセフェム系抗生物質において目覚ましく、ペニシリン系抗生物質の改良はその蔭に隠れた観がある。セフェム系抗生物質では、グラム陽性菌やインフルエンザ菌はもちろんのこと、種々の腸内細菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)が0.1 μg/ml あるいはそれ以下のレベルがすでに達成され、同時にその大多数の薬剤が近年増加している種々のβ-ラクタマーゼ産生菌に対して強い安定性を獲得するに至った。しかるに、ペニシリン系抗生物質ではその化学構造上、修飾を加え得る余地が少ないためもあって、このよ





うな特性を賦与することは困難であった。すなわち、Ampicillin (ABPC) の開発以降、新たに開発されたペニシリン系抗生物質は、注射剤では Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC), PIPC, Apalcillin (APPC), Ticarcillin (TIPC), Mezlocillin (MZPC), Aspicillin (ASPC) など 10 種類を越えない少数であった。しかもこれらの薬剤は全て、近年の臨床上的大きな問題となっている  $\beta$ -ラクタマーゼに対しても未だに不安定である。しかしながらセフェム系抗生物質と比較した場合、ペニシリン系抗生物質は 1) 腎毒性などの副作用が比較的少なく、大量投与が可能であること、2) 緑膿菌に対する抗菌力が強いこと、3) セファロスポリナーゼ型  $\beta$ -ラクタマーゼに対して安定性を有すること、などの特長を有している。したがって、ペニシリン系抗生物質の弱点であるペニシナーゼに対する不安定性を克服することが出来れば、以上に挙げた特性をさらに進展させることが出来ると考えられる。

さて、近年増加している抗生物質耐性菌の大部分は  $\beta$ -ラクタマーゼ産生によるものである、とされる。私どもの成績<sup>12,13)</sup>では、呼吸器感染症の主要な病原菌のうち、肺炎球菌では  $\beta$ -ラクタマーゼを産生する株は見出されなかったが、他の菌種ではそれが高率に見られた。すなわち、黄色ブドウ球菌、腸内細菌（肺炎桿菌、大腸菌、セラチア等）、緑膿菌では過半数あるいはほとんど全ての株で  $\beta$ -ラクタマーゼの産生が認められ、インフルエンザ菌でも 1 割強にそれが認められた。また、近年その病原性が確実視されているブランハメラでも全株にペニシナーゼ産生が認められた<sup>12,13)</sup>。しかも、これらの菌種では  $\beta$ -ラクタマーゼ産生能の有無あるいはその強弱と抗生物質感受性が逆相関することが示されている<sup>12,13)</sup>。すなわち  $\beta$ -ラクタマーゼの産生が強いほど  $\beta$ -ラクタム系抗生物質に対する感受性が低くなり、耐性化することが一般的に言及できる。このような  $\beta$ -ラクタマーゼの作用機序の本態は、 $\beta$ -ラクタム環を開裂することによってその抗菌活性を低下させてしまう酵素作用にあるので、その酵素活性に対する阻害剤を開発して、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質と併用することによりその抗菌活性を再び発現させることが可能である。実際に、1960年代から実用化されているいわゆる耐性ブドウ球菌用半合成ペニシリンである Oxacillin (MPIPC), Cloxacillin (MCI-PC), Dicloxacillin (MDIPC), Flucloxacillin (MFIPC) および Methicillin (DMPPC) は  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害作用を有し、主に ABPC との合剤として実用化されている。しかし、これらの薬剤の  $\beta$ -ラクタマーゼに対する阻害様式は可逆的にかつ高濃度の薬剤の存在時にのみ見られるためそれほど強い協力的抗菌作用は示されず、

また限られた種類の  $\beta$ -ラクタマーゼにしかその阻害作用が及ばない<sup>14-17)</sup>という欠点を有している。

しかるに、1976年に放線菌の代謝産物として発見された CVA および 1978年に有機化学合成された sulbactam (SBT) はそれ自体の抗菌活性は弱いながら、各種の  $\beta$ -ラクタマーゼを進行性かつ不可逆性に強く不活化する<sup>1-7)</sup>ことが知られ、ABPC などと併用した場合には  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対して強い協力的抗菌作用が示されている<sup>18-20)</sup>。これらのうち、CVA は *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 より産生される物質であり、英国のビーチャム社において開発されたオキサペナム型の抗生物質である。CVA それ自体は非常に不安定な物質であるが、安定性の高いカリウム塩あるいはナトリウム塩の形で臨床応用が検討されている。CVA はそれ自身の抗菌力が弱く、単独で臨床応用することは出来ないが、各種の  $\beta$ -ラクタマーゼの活性を進行性かつ不可逆性に強く不活化する<sup>1,3,4)</sup>。しかし、セファロスポリナーゼ型の  $\beta$ -ラクタマーゼに対する不活化作用は若干弱い<sup>21)</sup>ため、その構造上ペニシナーゼ抵抗性の薬剤を開発し難いがセファロスポリナーゼには比較的安定なペニシリン系抗生物質と配合する方法が合理的である。また、CVA はペニシリン系抗生物質のみならずオキシム型セフェム系抗生物質をも加水分解するオキシイミノセファロスポリナーゼあるいは PCase 型-CEPase 型  $\beta$ -ラクタマーゼ (Richmond Ic 型  $\beta$ -ラクタマーゼ) に対しても強い不活化作用を有することが示されている<sup>22,23)</sup>。

CVA の最初の臨床応用は、Amoxicillin (AMPC) との 1対2の合剤である BRL 25000 として実用化された。BRL 25000 は AMPC の有する特性をさらに大きく進展させた薬剤と言えるが、その剤型が経口剤であるため、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤を配合していたとしても臨床応用上の適応範囲は従来の経口剤の適応範囲を完全に塗り変えるほどのものではない。私どもの臨床研究<sup>24)</sup>でも、ABPC 耐性のインフルエンザ菌を分離した気管支拡張症の症例に BRL 25000 を投与したものの無効に終わった 1例を経験した。この例は高度の気管支の拡張性変化とその部位での血流低下を認める重症例であり、その後、注射剤の Cefmetazole (CMZ) の投与により改善が得られた。すなわちこの例は、注射剤の投与によって病巣内の抗生物質濃度が十分に得られたために有効を示した、と考えられる例であった。したがって CVA に関しては、経口剤では得られない高い病巣内濃度を得るためには注射剤の開発が不可避であることを私どもも言及してきた<sup>24)</sup>。

今回、注射剤としての CVA との配合の対象となった

ものは TIPC である。TIPC は既に実用化されているペニシリン系抗生物質であるが、ペニシリナーゼ型の  $\beta$ -ラクタマーゼには加水分解を受けやすい。しかし、セファロスポリナーゼ型の  $\beta$ -ラクタマーゼには安定であるため、TIPC に CVA を配合すれば理論的にはほとんど全ての型の  $\beta$ -ラクタマーゼに対して安定となる<sup>8-10)</sup>。

BRL 28500 では TIPC に対して 1/15 量の CVA が配合されている。ヒトへの BRL 28500 投与後の体内動態の検討では、両剤の配合比に近似した血中濃度比が示され、かつそれぞれの単独投与時とほぼ同等の血中濃度推移を示し、また、尿中への排泄も速やかであるとされる<sup>11,25)</sup>。

今回の私どもの臨床分離病原細菌に対する抗菌力に関する検討では、CVA の配合による TIPC の抗菌力の改善はグラム陰性桿菌、特にペニシリナーゼ産生性の大腸菌や肺炎桿菌において著明であった。CVA を配合した目的が達成されていると言えよう。また、臨床例における検討では、慢性気道感染症や肺癌などの難治性の基礎疾患を有する比較的重症例が多い疾患群に対して 73.3% という比較的高い有効率を上げ得たこと、前投薬のセフェム系抗生物質が無効であったが本剤が有効を示した例があること、そして、これらの症例から分離し得た種々の病原細菌 10 株を全て除菌し得たことが特筆される。これらのことから、BRL 28500 はいわゆる compromised host に併発した重症感染症をも含む種々の呼吸器感染症に対して有用性を発揮し得るものと思われる。

#### 文 献

- 1) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents Chemother. 11: 852~857, 1977
- 2) ENGLISH, A. R.; J. A. RETSEMA, A. E. GIRARD, J. E. LYNCH & W. E. BARTH: CP-45, 899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of beta-lactams: initial bacteriological characterization. Antimicrob. Agents Chemother. 14: 414~419, 1978
- 3) NEU, H. C. & K. P. FU: Clavulanic acid, a novel inhibitor of  $\beta$ -lactamases. Antimicrob. Agents Chemother. 14: 650~655, 1978
- 4) BROWN, A. G.; D. BUTTERWORTH, M. COLE, G. HANSCOMB, J. D. HOOD, C. READING & G. N. ROLINSON: Naturally-occurring  $\beta$ -lactamase inhibitors with antibacterial activity. J. Antibiotics 29: 668~669, 1976
- 5) LABIA, R.; V. LELIEVRE & J. PEDUZZI: Inhibition kinetics of three R-factor-mediated  $\beta$ -lactamases by a new  $\beta$ -lactam sulfone (CP-45, 899). Biochemica et Biophysica Acta 611: 351~357, 1980

- 6) FU, K. P. & H. C. NEU: Synergistic activity of cefoperazone in combination with  $\beta$ -lactamase inhibitors. J. Antimicrob. Chemother. 7: 287~292, 1981
- 7) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: Clavulanic acid and CP-45, 899: a comparison of their *in vitro* activity in combination with penicillins. J. Antimicrob. Chemother. 6: 197~206, 1980
- 8) PAISLEY, J. W. & J. A. WASHINGTON II: Combined activity of clavulanic acid and ticarcillin against ticarcillin-resistant, gram-negative bacilli: Antimicrob. Agents Chemother. 14: 224~227, 1978
- 9) 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: 455~470, 1980
- 10) VAN LANDUYT, H. W.; B. DENOLF & A. LAMBERT: Comparative activity of ticarcillin and ticarcillin plus clavulanic acid against  $\beta$ -lactamase-producing clinical isolates. Proceedings of the 12th International Congress of chemotherapy 1: 767~770, 1981
- 11) 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
- 12) 渡辺 彰:  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤と配合剤. Progress in Medicine 5 (Supple. 2): 1951~1959, 1985
- 13) 渡辺 彰: 呼吸器感染症——起炎菌の変貌と化学療法剤の使い方——。クリニカ 12: 813~819, 1985
- 14) BATCHELOR, F. R.; J. CAMERON-WOOD, E. B. CHAIN & G. N. ROLINSON: Studies on penicillinase produced by a strain of *staphylococcus aureus*. Proc. R. Soc. Lond. 158: 311~328, 1963
- 15) COLE, M.; S. ELSON & P. D. FULLBROOK: Inhibition of the  $\beta$ -lactamases of *Escherichia coli* and *Klebsiella aerogenes* by semisynthetic penicillins. Biochem. J. 127: 295~308, 1972
- 16) DYKE, K. G. H.: Substrate-specific inactivation of *Staphylococcal* penicillinase. Biochem. J. 103: 641~646, 1967
- 17) O'CALLAGHAN, C. H. & A. MORRIS: Inhibition of  $\beta$ -lactamases by  $\beta$ -lactam antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother. 2: 442~448, 1972
- 18) 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: 389~393, 1978
- 19) ASWAPOKKEE, N. & H. C. NEU: A sulfone  $\beta$ -lactam compound which acts as a  $\beta$ -lactama-

- se inhibitor. J. Antibiotics 31 : 1238~1244, 1978
- 20) RETSEMA, J. A.; A. R. ENGLISH & A. E. GIRARD : CP-45, 899 in combination with penicillin or ampicillin against penicillin-resistant *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides*. Antimicrob. Agents Chemother. 17 : 615~622, 1980
- 21) MILLER, J. M.; C. N. BAKER & C. THORNSBERY : Inhibition of  $\beta$ -lactamase in *Neisseria gonorrhoeae* by sodium clavulanate. Antimicrob. Agents Chemother. 14 : 794~796, 1978
- 22) 三橋 進編 : 薬剤耐性機構の生化学, 7,  $\beta$ -ラクタム抗生物質の耐性機構 : とくにセファロスポリナーゼによる耐性機構 (三橋 進, 井上松久), p.131~136, 学会出版センター, 1981
- 23) 横田 健, 関口玲子, 東 映子 : Clavulanic acid の  $\beta$ -lactamase 阻害様式と,  $\beta$ -lactamase 感受性抗生物質との協力作用の関係, Chemotherapy 30 (Supple. 2) : 11~18, 1982
- 24) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 佐々木昌子, 青沼清一, 大沼菊夫, 今野 淳 : BRL 25000 の抗菌力および呼吸器感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 30 (Supple. 2) : 176~183, 1982
- 25) BENNETT, S.; R. WISE, D. WESTON & J. DENT : Pharmacokinetics and tissue penetration of ticarcillin combined with clavulanic acid. Antimicrob. Agents Chemother. 23 : 831~834, 1983

## IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF BRL 28500 AND ITS THERAPEUTIC EFFICACY ON LOWER RESPIRATORY INFECTIONS

AKIRA WATANABE, SEIICHI AONUMA, KOTARO OIZUMI, MASAKO SASAKI  
KIKUO ONUMA, REIKO ONO, YOSHIHIRO HONDA  
NORIKO OTANI and KIYOSHI KONNO

Department of Internal Medicine,  
The Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

*In vitro* antimicrobial activity of BRL 28500 which has a 15 : 1 composition of ticarcillin and clavulanic acid (a potent inhibitor of  $\beta$ -lactamases) was examined by a broth dilution method with Dynatech MIC 2000 system. Also, therapeutic efficacy on lower respiratory infections was evaluated.

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of BRL 28500, ticarcillin and piperacillin respectively were determined against 20 clinical isolates each of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*. The results of determination of MICs indicated that BRL 28500 was more active than ticarcillin against all the species except for *S. aureus*, and as active as ticarcillin against *S. aureus*. As compared with piperacillin, BRL 28500 was as active as piperacillin against *S. aureus*, *E. coli* and *K. pneumoniae*, and somewhat less active than piperacillin against *E. cloacae*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa*.

A daily dose of 6.4 to 9.6 grams of BRL 28500 was given by drip infusion to a total of 15 cases which consisted of nine patients with pneumonia, two patients with bronchiectasis-associated infection and four patients with cancer associated infection of the lung. The clinical effects were excellent in five, good in six, fair in one and poor in three patients. A total of ten strains consisting of three strains of *Streptococcus pneumoniae*, one strain of *Branhamella catarrhalis*, four strains of *Haemophilus influenzae* and two strains of *P. aeruginosa*, were identified as causative organisms. All of them were eradicated by the treatment with BRL 28500. Drug induced fever occurred in one patient.

An elevation of the values of serum transaminase was observed in two patients. These adverse reactions disappeared after completion of the therapy with BRL 28500.

From the above results, it was concluded that BRL 28500 is one of the useful antibiotics for the treatment of lower respiratory tract infections.