

## BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

片平俊一・小片邦穂・柳沼良夫

鈴木邦夫・佐藤二郎・本宿 尚

公立藤田総合病院内科

谷地功光・山口淑子

公立藤田総合病院検査科

$\beta$ -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) の配合剤である BRL 28500 の有効性と安全性を検討する目的で、呼吸器感染症 6 例と尿路感染症 2 例の計 8 例に、1 日 1.6~6.4 g, 1~2 回静注および点滴静注した結果、著効 2 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例の臨床効果を認めた。Ticarcillin 耐性菌を検出した 5 症例に対しては、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。副作用は全例に認められず、臨床検査値に関しても検討した 5 例全てに異常は認められなかった。

近年、抗生剤の繁用により耐性菌の出現が問題となっているが、その 1 つの原因として、 $\beta$ -lactamase の産生が重要視されている。

BRL 28500 は、英国ビーチャム研究所で開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA)<sup>1)</sup> と、Ticarcillin (TIPC) とを 1:15 の割合で配合した注射用抗生物質である。CVA は、耐性菌の産生する  $\beta$ -lactamase と不可逆的に結合してその活性を阻害するため、 $\beta$ -lactam 抗生剤と併用使用すると、 $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても  $\beta$ -lactamase を不活性化することにより、 $\beta$ -lactam 抗生剤に本来の抗菌力を発揮させることができる<sup>2)</sup>。

既にこの発想により、経口剤として CVA と Amoxicillin (AMPC) の複合抗生剤が臨床的検討を終えており、優秀な成績がえられている。そこで、今回、我々は注射剤として開発された BRL 28500 の内科領域感染症における一連の検討を行うことが出来たので、その結果を報告する。

## I. 方 法

BRL 28500 を投与した対象は、昭和 59 年 7 月から昭和 59 年 10 月の間に当内科に入院した呼吸器感染症 6 例（肺炎 5 例、膿胸 1 例）と尿路感染症 2 例であった。性別は男性 3 例、女性 5 例で、年齢分布は 62 歳から 88 歳、平均 75.5 歳の高齢者であった。使用量は 1 日 1.6~6.4 g で、1.6 g 1 日 1 回が 1 例、1.6 g 1 日 2 回が 2 例、3.2 g 1 日 1 回が 4 例、3.2 g 1 日 2 回が 1 例の静注および点滴静注とした。使用期間は 13~67 日間であった。

効果判定は、臨床症状の消失を著効、臨床症状の改善

が得られたものでその程度に従って、有効とやや有効に分けた。効果の認められないものを無効とした。また、投与前後の原因菌の消長を基にして細菌学的効果を判定した。これら治療効果の判定と並行して、副作用有無の検討を目的として自覚症状の観察を行うと共に、薬剤投与前後の末梢血液像、肝・腎機能などの検査を実施した。

## II. 成 績

対象とした 8 名に対する BRL 28500 の治療効果を Table 1 に、また薬剤投与前後の臨床検査成績を Table 2 に示した。

臨床効果は、著効 2 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例であり、細菌学的には、菌消失 2 例、不変 1 例、判定不能 5 例の成績を得た。以下、個々の症例について経過の概要を記載する。

症例 1 88 歳、女性、気管支肺炎

狭心症のため入院中であつたが、肺炎を併発し、CMX 1 日 4 g を投与されて症状軽減したが、再び 38°C の発熱、胸部聴診で湿性ラ音を聴診し、胸部レントゲン写真で右中下肺野に陰影を認めた。喀痰では  $\beta$ -lactamase を産生する *S. epidermidis* を検出した。BRL 28500 を 1 日 1.6 g を投与した。投与後 4 日目に解熱した。1 カ月後にラ音が聴診できなくなった。

臨床効果は有効。細菌学的効果は投与後の検査を実施しなかったため、判定不能とした。

症例 2 82 歳、女性、気管支肺炎

1 カ月前より咳、喀痰あり。投与 3 日前より血痰も出現し、入院となる。入院時、両肺野に乾性ラ音を聴診し、胸部レントゲン写真にて陰影を認めた。喀痰では、

Table 1 Clinical results of BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) or Disc				$\beta$ -lac- tamase	Treatment		Clinical effect	Bacteri- ological effect	Side effect	Remarks
				BRL 28500 $10^6$	TIPC $10^8$	TIPC $10^5$	TIPC+CVA2 $10^6$		Daily dose (g $\times$ times)	Days				
1 Y.S.	88 F	Bronchopneumonia (Angina pectoris)	<i>S. epidermidis</i>	(+)	( $\pm$ )			+	1.6 $\times$ 1	67	107.2 I.V.	Unknown	-	
2 T.O.	82 F	Bronchopneumonia (Cerebral arteriosclerosis Dementia)	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i>	3.13 0.39	12.5 0.78	6.25 0.78	3.13 0.39	1.56 0.39	3.2 $\times$ 1	18	57.6 I.V.	Unknown	-	CTX 2.0g $\times$ 3 days (Poor)
3 H.T.	70 M	Pneumonia (Tuberculosis)	<i>S. marcescens</i>	(+)	(+)				3.2 $\times$ 1	16	51.2 D.I.	Unknown	-	CTX 2.0g $\times$ 8 days (Poor)
4 S.A.	79 F	Pneumonia (Chronic articular rheumatism Cerebral arteriosclerosis)	<i>S. epidermidis</i>	(+)	( $\pm$ )			+	1.6 $\times$ 2	13	41.6 I.V.	Eradicated	-	TIPC 10.0g $\times$ 5 days (Poor)
5 K.U.	69 F	Pneumonia (Hypertension)	Normal flora						3.2 $\times$ 1	20	64.0 D.I.	Unknown	-	
6 J.M.	75 M	Pyothorax	GPC					-	3.2 $\times$ 1	19	60.8 D.I.	Unknown	-	CTX 2.0-4.0g $\times$ 16days (Poor)
7 K.M.	62 M	Urinary tract infection (Heart failure Cerebellar atrophy)	<i>P. aeruginosa</i> ( $10^7$ )	(+)	(-)			+	3.2 $\times$ 2	14	89.6 D.I.	Unchanged	-	MCR 0.12g $\times$ 16days (Poor)
8 S.A.	79 F	Urinary tract infection (Cerebral arteriosclerosis Softening of the brain)	<i>E. coli</i> ( $10^7$ )	50	>800	>800	200	200	1.6 $\times$ 2	13	41.6 I.V.	Eradicated	-	TIPC 10.0g $\times$ 5 days (Poor)

Table 2 Laboratory finding of BRL 28500

Case No. Name	Hemanalysis													Liver function				S-Cr (mg/dl)
	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Stab. (%)	Seg. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Plate. ( $\times 10^4$ )	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A.)	BUN (mg/dl)		
1 Y.S. A	334 (394)	8.7 (10.9)	27.5 (34.0)	16,100 (8,900)	0 0	0 0	63.0 (63.0)	8.0 0	55.0 (63.0)	19.0 (21.0)	18.0 (16.0)	20.9 (19.5)						
2 T.O. A	382 407	11.7 12.8	35.2 37.3	5,400 5,800								30.8 18.2	10	3	5.3	12.4	0.9	
3 H.T. A	372 (424)	9.8 (9.9)	37.7 (31.4)	12,400 (13,800)								32.6 (31.6)	16 (16)	8 (14)		15.2	1.2	
5 K.U. A	492 (473)	14.7 (14.5)	45.6 (44.5)	8,200 (7,300)	2.0 (0.5)	1.0 (1.0)	50.0 (41.0)	4.0 (3.0)	46.0 (38.0)	42.0 (53.0)	4.0 (4.5)	48.9 (30.6)	16	13	4.4	23.7	1.0	
6 J.M. A																		
7 K.M. A	507 447	15.4 13.6	47.8 47.4	4,600 8,500	0 0	0 0	46.0 84.0	5.0 12.0	41.0 72.0	48.0 14.0	6.0 2.0	28.0 31.3	28	25 17	15.1 3.4	11.6 11.3	0.9 1.0	

B : Before

A : After

( ) : During therapy

$\beta$ -lactamase を産生する *S. aureus* と非産生の *H. influenzae* を検出した。CTX 1日 2g 3日間投与したが、症状軽減せず、そこで BRL 28500 を1日 3.2g 投与した。4日目より咳、喀痰減少し、18日後には胸部レントゲン写真の陰影も消失した。

臨床効果は有効。細菌学的効果は投与後の検査を実施しなかったため判定不能とした。

症例 3 70歳、男性、肺炎

肺結核の既往あり。右胸部より背部にかけての疼痛、咳、痰あり。開業医受診するも症状軽減せず、来院。胸部レントゲン写真では右上肺野に陰影を認め、喀痰検査では結核菌陰性 *S. marcescens* を検出。CTX を1日 2g 8日間投与するも効果なく、BRL 28500 1日 3.2g 点滴静注する。5日目より解熱。10日目には咳、喀痰も軽減する。3週後の胸部レントゲン写真では陰影も消失した。

臨床効果は有効。細菌学的効果は投与後の検査を実施しなかったため判定不能とした。

症例 4 79歳、女性、肺炎

慢性関節リウマチのため入院中の患者。咳、発熱あり。TIPC 1日 10g を5日間投与するも解熱せず。喀痰検査では  $\beta$ -lactamase を産生する *S. epidermidis* を検出する。BRL 28500 を1日 3.2g を静注する。喀痰中の *S. epidermidis* は消失するも、解熱せず。投与を中止する。

臨床効果は無効。細菌学的効果は消失。

症例 5 69歳、女性、肺炎

10日前より咳、喀痰、発熱あり。開業医で治療を受けるも症状軽減せず、来院する。胸部レントゲン写真では、右下肺野に陰影を認めた。喀痰検査では、常在菌のみ検出。BRL 28500 1日 3.2g を点滴静注する。投与後4日目より咳、痰軽減し、3週後には陰影消失する。

臨床効果は著効。細菌学的効果は投与前の分離菌が常在菌のため判定不能とした。

症例 6 75歳、男性、左膿胸

咳、痰、呼吸促進あり、来院する。胸部レントゲン写真では、左胸部に胸水の貯留を認めた。白血球数 8,400、赤沈(1時間値) 101 mm であった。胸腔穿刺では膿汁あり、グラム陽性球菌を検出。CTX 1日 4g 13日間投与するも効果なく、BRL 28500 を1日 3.2g 静注する。5日目より自覚症状軽減する。3週後には白血球数 4,400、赤沈 25 mm となり、胸部レントゲン写真でも陰影の改善が認められた。

臨床効果は著効。細菌学的効果は投与後の検査を実施しなかったため判定不能とした。

症例 7 62歳、男性、尿路感染症

52歳より小脳萎縮症にて当院で治療を受けていたが、体動困難となり入院。入院中に尿路感染症を併発。尿培養にて緑膿菌を検出。CTX 1日 4g、次いで MCR 1日 120 mg を投与したが症状改善せず、BRL 28500 1日 6.4g を点滴静注する。投与後4日目に解熱したが10日目より再び発熱し、培養でも緑膿菌を検出し、投与中止となる。

臨床効果はやや有効。細菌学的効果は不変。

症例 8 77歳、女性、尿路感染症

4年前より寝たきりとなっていた。発熱、尿混濁あり、尿蛋白 31 mg/dl であった。TIPC 1日 10g を5日間投与するも効果なく、尿培養にて  $\beta$ -lactamase を産生する *E. coli* を検出。BRL 28500 を1日 3.2g 静注する。5日目より尿蛋白陰性化し、尿培養にて *E. coli* も消失する。

臨床効果は有効。細菌学的効果は消失。

### III. 総括ならびに考案

TIPC はグラム陽性・陰性菌および嫌気性菌に対し、広範囲で強力な抗菌力を有する注射用 penicillin 系抗生物質であるが、ペニシリンナーゼ型の  $\beta$ -lactamase に加水分解を受け易いため、PCase 産生菌に対しては抗菌活性を発揮し得ない欠点をもっている。

一方、CVA は PCase に対しては強い阻害作用を示し、この CVA と TIPC を併用することにより TIPC の欠点を補い、 $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても TIPC の抗菌力を発揮させてやる事が明らかにされている。

今回、TIPC と CVA の 15:1 の配合剤である BRL 28500 の投与対象とした患者 8 例のうち、症例 1, 2, 4, 7, 8 の原因菌の感受性は MIC または、ディスク法の成績によりいずれも TIPC 耐性 ( $\beta$ -lactamase 産生菌を含む) を示し、また  $\beta$ -lactamase 産生菌であった。これらの症例のうち、症例 1, 2, 8 の 3 例では、本剤の投与により有効の臨床効果をおさめ得ることができた。

このように、臨床的に TIPC に CVA を併用することにより TIPC の有効性を高め得ることを認め、一方、副作用の面でも1日投与量が少量であったことも一因であると思われるが、TIPC に CVA を加えたことによる副作用の発現は認められなかった。

以上の成績から、BRL 28500 は内科領域感染症に有用な抗生剤と考えられる。

### 文 献

- 1) BROWN, A. G.; D. BUTTERWORTH, M. COLE, G. HANSCOMB, J. D. HOOD, C. READING & G. N. ROLLINSON: Naturally occurring  $\beta$ -lactamase inhibitors with antibacterial activity. J. Antibiot. 29: 668~669, 1976

2) READING, C. & M. COLE : Clavulanic acid : a  
beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from

*Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob.  
Agents Chemother. 11 : 852~857, 1977

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

SHUNICHI KATAHIRA, KUNIO OGATA, YOSHIO YAGINUMA,  
KUNIO SUZUKI, JIRO SATO and TAKESHI HONJUKU  
Department of Internal Medicine, Fujita General Hospital

NORIMITSU YAJI and YOSHIHIKO YAMAGUCHI  
Clinical Laboratory, Fujita General Hospital

The clinical effect of BRL 28500, a formulation of ticarcillin (TIPC, 15 parts) and the  $\beta$ -lactamase inhibitor, clavulanic acid (CVA, 1 part) was studied in patients suffering from respiratory or urinary tract infections. BRL 28500 was administered intravenously at a daily dose of 1.6 g or 3.2 g. Four of the six cases with respiratory tract infections responded effectively as did one of the two cases with urinary tract infection.

No side effects and no abnormalities in laboratory results attributable to the drug administration were observed.