

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の 呼吸器感染症に対する臨床的検討

山作房之輔・鈴木康稔

水原郷病院内科

TIPC と CVA の配合剤である BRL 28500 を 17 例の呼吸器感染症（慢性気管支炎 1 例，肺癌，あるいは肺気腫などに合併した 2 次性呼吸器感染症 3 例，気管支肺炎 2 例，肺炎 4 例，mycoplasma 肺炎 3 例，感染性気管支拡張症，感染性ブラ（肺炎併発），肺嚢胞感染（肋膜炎併発）および肺化膿症各 1 例）に使用した。mycoplasma 肺炎の 3 例を除くと，臨床効果は 2 次性呼吸器感染症の 2 例にのみ無効で，その他の 12 例は自覚所見，臨床検査値が改善し，有効ないしは著効と判定された。mycoplasma 肺炎では，1 例は臨床症状の改善をみたが，他の 2 例では改善しなかった。副作用は全例に認められず，臨床検査値異常は GOT と GPT の軽度上昇が 1 例に認められた。

BRL 28500 は Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) を 1:15 の比率で配合し，Penicillinase と Cefloximase を CVA によって不活化し，グラム陽性菌，陰性菌に対する TIPC の抗菌作用を増強しようとするもので，私どもは各種呼吸器感染症に対して本剤を臨床的に使用し，その効果と安全性を検討した。

I. 対象と使用方法

対象は 1984 年 6 月から 1985 年 11 月までの間に水原郷病院内科に入院した呼吸器感染症患者 17 例で，男 13 例，女 4 例，年齢は 25 歳から 90 歳である。症例の内訳は慢性気管支炎 1 例，肺癌，あるいは肺気腫などに合併した 2 次性呼吸器感染症 3 例，気管支肺炎 2 例，肺炎 4 例，mycoplasma 肺炎 3 例，感染性気管支拡張症，感染性ブラ（肺炎併発），肺嚢胞感染（肋膜炎併発）および肺化膿症各 1 例である。

1 回量は主治医の判断により 1.6 g 7 例，3.2 g 10 例で，1 日 2 回ずつ静注または点滴静注で使用し，総量は 12.8 g から 275.2 g であった。

II. 臨床成績

概要は Table 1 に示した。臨床効果は著効 1 例，有効 12 例，無効 4 例であったが，本剤の適応対象外である mycoplasma 肺炎が有効症例中に 1 例，無効症例中に 2 例含まれている。

各症例について簡単に説明する。

症例 1 発熱，咳，痰を主訴として入院したが本剤により喀痰は 3 日目，咳は 4 日目に消失し，体温も 4 日目には平熱となり有効であった。

症例 2~4 2 例は肺癌，1 例は肺気腫に合併した 2 次性呼吸器感染症で，症例 2 は咳，痰が消失して有効であったが，症例 3 は下熱したが咳，痰は改善せず，胸部

レ線像増悪し無効，症例 4 は痰は消失，咳も一時消失したがインフルエンザに罹患して再発，胸部レ線像で右気管支肺炎が出現し無効であった。

症例 5 咳，痰を主訴とし，胸部レ線上左中，下肺野に気管支肺炎陰影を認めたが，本剤を使用後痰は 2 日目，咳は 3 日目に消失，胸部レ線陰影も 8 日目にほぼ消失して有効であった。

症例 6 咳，痰を主訴とし，胸部レ線上右中，下肺野にかなり広範な気管支肺炎陰影を認めたが，本剤を使用後痰は 2 日目，咳は 4 日目に消失，胸部レ線陰影は次第に縮小改善し，15 日目にほぼ消失し有効であった。

症例 7 2 ヶ月前から咳が持続して来院，胸部レ線上下右肺野に肺炎陰影を認め本剤を使用し，咳は 12 日目に消失，胸部レ線像も次第に改善，17 日目にほぼ消失して有効であった。

症例 8 1 週間前から発熱，3 日前から咳，痰が出現し，胸部レ線上左中肺野に肺炎陰影を認め，本剤を使用後 2 日目に下熱，痰は 5 日目，咳は 6 日目に消失，肺炎陰影は 15 日目にほぼ消失し，有効であった。なお，本例の喀痰培養では肺炎球菌が多数検出され，起炎菌と推定された。

症例 9 頭髄損傷のため整形外科に入院中に 12 日前から咳，10 日前から痰が出現，胸部レ線上下右肺野に肺炎陰影を認めて内科に転科した。本剤使用後痰は 8 日目，咳は 11 日目に消失，胸部陰影も 16 日目にほぼ消失して有効であった。

症例 10 2 週間以上前から発熱，5 日前から咳，左胸痛出現，近医の治療により下熱したが胸痛は増強して当院を受診し，胸部レ線上左中，下肺野に肺炎陰影を認め，本剤を使用した。咳，胸部痛は 2 日目に消失，肺炎

Table 1-1 Clinical results of BRL 28500

Case	Sex Age	Clinical diagnosis Underlying disease	Causative organisms	MIC of TIPC ($\mu\text{g/ml}$)	Administration of BRL 28500			Clinical response	Bacteri- ological response	Remarks
					Daily dose (g \times times)	Route	Duration (days)			
1. K.A.	M 73	Chronic bronchitis			3.2 \times 2	i.v.	19	121.6	Good	Unknown
2. N.H.	M 85	Secondary infection Bronchial asthma Lung cancer			3.2 \times 2	i.v.	20	128	Good	Unknown
3. K.S.	M 80	Secondary infection Pulmonary emphysema			3.2 \times 2	i.v.	5	28.8	Poor	Unknown
4. M.G.	M 64	Secondary infection Lung cancer			1.6 \times 2	i.v.	15	46.4	Poor	Unknown
5. H.K.	F 73	Bronchopneumonia			3.2 \times 2	i.v.d.	9	57.6	Good	Unknown
6. Y.W.	F 80	Bronchopneumonia			3.2 \times 2	i.v.	15	96	Good	Unknown
7. R.K.	M 90	Pneumonia Old pulmonary tbc			1.6 \times 2	i.v.	25	80	Good	Unknown
8. I.N.	M 55	Pneumonia Old pulmonary tbc	<i>S. pneumoniae</i>	0.2	1.6 \times 2	i.v.	13	40	Good	Eradicated
9. T.N.	M 59	Pneumonia Cervical injury			3.2 \times 2	i.v.	24	153.6	Good	Unknown
10. I.W.	M 69	Pneumonia			3.2 \times 2	i.v.	11	70.4	Good	Unknown

Table 1-2 Clinical results of BRL 28500

Case	Sex Age	Clinical diagnosis Underlying disease	Causative organisms	MIC of TIPC ($\mu\text{g/ml}$)	Administration of BRL 28500				Clinical response	Bacteri- ological response	Remarks
					Daily dose (g \times times)	Route	Duration (days)	Total dose (g)			
11. T.M.	F 72	Mycoplasma pneumonia	<i>Mycoplasma</i>		1.6 \times 2	i.v.d.	9	28.8	Good	Unknown	Mycoplasma CF \times 4 \rightarrow \times 32
12. N.O.	M 25	Mycoplasma pneumonia	<i>Mycoplasma</i>		1.6 \times 2	i.v.	4	12.8	Poor	Unknown	Mycoplasma CF \times < 4 \rightarrow \times 16
13. J.A.	F 34	Mycoplasma pneumonia	<i>Mycoplasma</i>		3.2 \times 2	i.v.	5	28.8	Poor	Unknown	Mycoplasma CF \times < 4 \rightarrow \times 16
14. S.S.	M 81	Infectious bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>		1.6 \times 2	i.v.d.	24	76.8	Good	Eradicated	
15. M.K.	M 52	Infectious bulla, pneumonia			1.6 \times 2	i.v.d.	27	84.8	Good	Unknown	Elevation of GOT, GPT
16. K.T.	M 66	Infectious pulmonary cyst, pleuritis			3.2 \times 2	i.v.	43	275.2	Good	Unknown	
17. D.Y.	M 67	Pulmonary abscess			3.2 \times 2	i.v.	29	185.6	Excellent	Unknown	

Table 2 Laboratory findings before and after treatment with BRL28500

Case	RBC×10 ⁴		Hb		WBC		Eosino. %		GOT		GPT		AI-P (K.A.U)		BUN		S-Cr	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. K.A.	325	323	10.6	10.6	5,800	4,400	1	7	22	29	7	16	7.0	8.9	28	20	1.2	1.0
2. N.H.	403	347	11.9	10.8	19,000	9,800	0	7	13	24	10	11	8.2	6.4	23	21	1.4	1.4
3. K.S.	372	284	11.5	8.9	17,600	3,800	0	4	18	27	8	13	12.4	10.1	25	14	1.5	1.1
4. M.G.	416	426	13.0	13.4	7,300	13,000	1	0	21	25	15	19	6.4	7.6	13	15	1.2	1.2
5. H.K.	418	369	12.0	10.5	4,100	3,700	1	3	20	19	11	12	7.0	6.0	21	16	1.4	1.0
6. Y.W.	345	348	10.7	11.0	17,500	6,400	0	3	20	20	9	11	7.6	7.2	14	14	1.2	1.0
7. R.K.	301	263	9.3	8.4	11,300	4,200	1	1	24	22	23	16	8.3	7.2	46	25	2.4	1.5
8. I.N.	527	452	15.0	13.2	18,600	7,200	0	1	17	36	8	27	5.0	5.9	26	13	1.3	1.1
9. T.N.	314	323	9.8	9.8	15,200	6,300	2	5	23	24	39	34	14.3	7.5	9	14	0.9	1.0
10. I.W.	396	442	11.1	12.8	6,600	5,800	1	2	63	36	38	37	8.8	8.4	16	14	1.2	1.2
11. T.M.	446	468	13.7	14.1	5,700	6,500	0	2	46	36	35	32	4.6	4.5	21	7	1.2	1.0
12. N.O.	548	564	16.3	17.6	7,300	9,800	0	4	21	24	36	27	7.2	6.5	12	16	1.3	1.3
13. J.A.	409	346	11.2	9.7	5,000	5,600	0	3	24	18	15	16	6.4	6.2	13	15	1.2	1.2
14. S.S.	422	386	13.2	11.8	13,800	4,500	0	2	14	24	6	18	7.9	6.5	13	14	1.0	1.1
15. M.K.	471	468	15.4	15.5	16,800	9,400	0	2	22	61	16	70	7.9	7.4	13	12	1.3	1.2
16. K.T.	418	366	12.3	10.5	21,800	8,300	2	3	20	39	6	22	8.1	10.9	22	11	0.8	1.1
17. D.Y.	336	369	10.9	11.7	5,300	4,400	3	6	17	23	8	25	4.0	4.4	16	12	1.2	1.2

B : Before A : After

陰影は8日目にほぼ消失して有効であった。

症例 11~13 経過中に *Mycoplasma pneumoniae* の補体結合反応が上昇し、mycoplasma 肺炎と判明した。本剤使用により症例 11 では熱は4日目、痰は3日目、強い咳は6日目に消失し、肺炎陰影は8日目に消失した。症例 12, 13 では有熱状態は変わらず、咳、痰は消失せず、レ線像は増悪したので、5日目に Minocycline に変更した。本剤は mycoplasma には作用せず、3例とも本来対象疾患でないが、症状、所見の経過に対して前者は有効、後の2例は無効と一応判定した。

症例 14~17 は嚢胞、空洞などを有する感染症である。

症例 14 約2週間前から咳、痰が持続し、その後発熱もあり入院した気管支拡張症を基礎疾患とする症例で、本剤使用後3日目に下熱し、痰は8日目は減少、15日目にはごく少量となり、咳もほぼ消失して有効であった。入院時の喀痰培養からは *H. influenzae* が多数検出され、起炎菌と考えられた。

症例 15 1週間前から悪寒、発熱が持続し、胸部レ線左上肺野に感染性ブラと思われる透亮像を伴う陰影、下肺野に肺炎陰影を認め、本剤使用後5日目に下熱、咳は8日目に消失、レ線陰影は15日目に上、下肺野ともほぼ消失して有効であった。

症例 16 右上葉に数個の嚢胞があり、従来も感染して入院したことがある。今回は10日前から食欲低下、入院前日から発熱、咳、大量の痰が出現した。胸部レ線像では右上葉の嚢胞に水平面を呈する貯留像と左胸水を認め、喀痰培養では有意の細菌を検出せず、胸水培養は陰性であった。本剤使用により2日目から体温は概ね37°C以下になり、喀痰性状は7日目頃から改善し、咳は14日目頃から減少、レ線の嚢胞内貯留像も徐々に減少し、13日目には嚢胞の輪郭のみとなり、43日間使用して症状は概ね消失し、有効であった。

症例 17 約3週間前から錆色の痰の咯出があって来院、胸部レ線、断層撮影により左中肺野に径1.5 cmの空洞を伴うほぼ円形の陰影を認めた。熱は最初から37°C前後で、錆色痰は5日目に完全に消失、咳も6日目に消失した。レ線像は12日目には空洞周囲の浸潤影は縮小

し、26日目には径1 cmの薄い空洞壁を残して浸潤影は消失して著効であった。

副作用・臨床検査値異常

臨床的副作用は認められなかった。本剤使用前後の臨床検査値はTable 2に示したが、症例15で、GOT、GPTの軽度上昇が認められた。本例のGOT、GPTは本剤使用2週間後43、29、3週間後61、70となり、27日間の使用終了後次第に正常化したので多分関係あるものと判断された。

III. 考 按

BRL 28500 は CVA と TIPC の配合剤で病巣内の起炎菌、あるいは併存菌の産生する β -lactamase を CVA により不活化させ、TIPC の抗菌作用を充分発揮させることを目標としている。

呼吸器感染症の起炎菌となる菌群の中には *S. aureus* のように高率に β -lactamase を産生するものもあり、また肺化膿症の起炎菌となる嫌気性菌群の中にも β -lactamase 産生能の高いものもあるので、これらの細菌の感染が予想される各種呼吸器感染症に BRL 28500 を使用した。

17 症例のうち mycoplasma 肺炎の3例を本剤の効果判定対象から除外した14症例では著効1例、有効11例で、無効の2例は肺気腫と肺癌に合併した2次性呼吸器感染症2例のみで、86%の高い有効率がみられた。特に感染を伴った気管支拡張症1例、ブラおよび肺嚢胞の感染各1例、空洞を有する肺化膿症1例の計4例は嫌気性菌の関与が推定されたが、全例順調に改善したことは山口ら¹⁾が報告している併存菌による薬剤の不活化作用を配合された CVA が阻止したものと考えられ、配合剤のメリットと思われた。

最大使用量が275.2 gに及んだ例もあったが、副作用は1例もなく、GOT、GPTの上昇した1例も27日間の使用が支障なく行われ、安全性についてもTIPC単独使用と変わらないと考えられた。

文 献

- 1) 山口恵三, ほか: 喀痰による β -lactam 系抗生剤の不活化現象, 感染症学雑誌 55: 902~909, 1981

CLINICAL STUDY ON BRL 28500 (CLAVULANIC
ACID-TICARCILLIN) IN THE TREATMENT
OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI

Department of Medicine, Suibarago Hospital

BRL 28500 was administered to 17 patients with various respiratory infections. Good effects were observed in all 12 cases of chronic bronchitis (1 case), bronchopneumonia (2 cases), pneumonia (4 cases), infectious bronchiectasis (1 case), infectious bulla (1 case), infectious pulmonary cyst (1 case) and pulmonary abscess (1 case). In 3 cases with secondary pulmonary infections of lung cancer or pulmonary emphysema clinical effects were good in 1 case and poor in 2 cases. In 3 cases of mycoplasma pneumonia clinical symptoms were improved in 1 case but not improved in other 2 cases in the treatment of BRL 28500. Clinical side effects were not observed in all cases. Elevation of S-GOT and S-GPT were observed in 1 case.