

## BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) に関する臨床的研究

青木 信樹・関 根 理・薄田 芳丸・湯浅 保子

信楽園病院内科

若林 伸人・林 静一・新田 功・田中富美子

信楽園病院薬剤科

渡辺 京子

信楽園病院検査科

腎機能障害又は肝機能障害を伴った患者を含む6例で、BRL 28500 使用中の Ticarcillin (TIPC) と Clavulanic acid (CVA) の血清中・尿中濃度を測定した。腎機能障害が高度となると、TIPC の血清中濃度低下の遅延と尿中排泄の減少は著明となった。CVA の血清中濃度低下は腎機能障害が高度となっても軽度遅延にとどまったが、尿中排泄量は著減した。肝機能障害時には TIPC や CVA の血清中濃度低下や尿中排泄の変化はみられなかった。

呼吸器感染症 11 例に BRL 28500 を使用した。対象は 47 歳から 86 歳 (平均 66.1 歳) の男性 7 例、女性 4 例で、全例経静脈的に 1.6g あるいは 3.2g を 1 日 2 回ないし 3 回使用した。期間は 6.5~35 日、総用量は 20.8~224.0g であった。臨床効果は著効 1、有効 7、やや有効 1、無効 1、判定不能 1 例であった。副作用は臨床的には特にみられず、検査成績上 2 例で好酸球増多、1 例で GOT の上昇、他の 1 例で GOT・GPT の上昇と直接クームス試験の陽性化をみたが、いずれも一過性のもので中止後まもなく正常化した。

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製剤である。

CVA は英国ビーチャム社が開発した  $\beta$ -lactamase 阻害剤で、それ自身の抗菌力は弱い、耐性菌の産生する  $\beta$ -lactamase (特にペニシリナーゼ型やセフトロキシマーゼ型) と不可逆的に結合し、その酵素活性を不活化する。TIPC は Gram 陽性・陰性好気性菌および嫌気性菌に対して広範な抗菌力を示し、種々の感染症における有用性が確立されている。TIPC は CVA の阻害作用の弱いセフトロキシマーゼ型の  $\beta$ -lactamase には安定であるが、CVA の阻害作用の強いペニシリナーゼ型の  $\beta$ -lactamase には加水分解を受けやすいので、TIPC と CVA の配合剤である BRL 28500 は全ての型の  $\beta$ -lactamase に安定となる<sup>1,2,4)</sup>。

われわれは腎機能障害あるいは肝機能障害を伴った患者を含む6例で、BRL 28500 使用時の TIPC と CVA の血清中・尿中濃度を測定し、また 11 例の呼吸器感染症に本剤を使用する機会を得たので、その成績を報告する。

## I. 腎機能、肝機能障害時の血清中濃度および尿中排泄

### 1. 対象 (Table 1)

測定を行った患者を Table 1 に示す。腎機能は 24 時間内因性クレアチンクリアランス (Ccr, ml/min/1.48 m<sup>2</sup>)、血清クレアチニン (Cr, mg/dl) を、肝機能は GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ (Al-P), 総ビリルビン (T-Bil) をそれぞれ指標とした。

患者 1 は右中下肺野に陰影を呈した重症肺炎であり、諸検査から Psittacosis と診断した。患者 2 は原因菌不明の肺化膿症で血清中濃度、尿中排泄測定時は GOT, GPT の軽度上昇を認めたが、BRL 28500 を続行していくうちに軽快した。患者 3 は腎機能低下を認める腎硬化症で、尿路感染症に BRL 28500 を使用した。患者 4 と 5 は末期腎不全で血液透析用の内シャント形成術を行い、術後感染予防として使用したもので、いずれも非透析日に血清中濃度、尿中排泄を測定した。患者 6 は胆道の通過障害を伴った感染症である。

## 2. 方法

BRL 28500 による治療中、朝の注射前、注射後 1, 2, 3, 5, 7, 24 時間のうち数回の採血を 6 例で行い、そのうちの 4 例で 0~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間後の採尿を行った (~0 時間の採尿は参考として採取した)。採取した血清と尿は -70°C で保存した。

TIPC と CVA の定量はカップ法を用いた Bioassay で行った。TIPC は検定菌に *P. aeruginosa* NCTC

Table 1 Characteristics of the patients

Patient				Renal function*		Liver function**				Diagnosis*** (Underlying disease)
No.	Age (y)	Sex	Weight (kg)	Ccr	Cr	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	T-Bil (mg/dl)	
1	68	M	52.0	89.6	0.5	32	34	230	0.5	Psittacosis
2	56	M	50.0	72.1	1.1	46	117	142	0.1	Lung abscess
3	66	M	51.0	15.2	6.7	17	19	161	0.2	Urinary tract infection (Nephrosclerosis)
4	62	F	43.0	4.7	10.3	7	10	119	0.1	Prophylactic chemotherapy (CRF, off HD)
5	62	F	52.8	0	14.3	15	13	352	0.3	Prophylactic chemotherapy (CRF, off HD)
6	36	M	66.4	60.8	1.0	160	490	470	8.9	Biliary tract infection (Cholelithiasis)

\* Ccr : Creatinine clearance (ml/min/1.48m<sup>2</sup>), Cr : Serum creatinine (mg/dl)

\*\* Normal range of each item : GOT < 29, GPT < 41, Al-P 72~265, T-Bil 0.2~1.0

\*\*\* Prophylactic chemotherapy : to prevent the development of infection after arteriovenous shunt operation  
CRF : Chronic renal failure, HD : Hemodialysis

Table 2 Serum levels of ticarcillin (TIPC) and clavulanic acid (CVA) in patients treated with BRL 28500\*

Patient No.	Dosage*	Date of therapy		Serum level (μg/ml) at time after dosing (hr)							Serum half-life (hr)
				0	1	2	3	5	7	24	
1	3.2g DI q 12hr	14th day	TIPC	0	197.2	61.2	31.1	11.8	3.95		1.2
			CVA	0	9.32	3.2	1.9	0.7	0.25		1.3
2	3.2g DI q 12hr	17th day	TIPC	0	195.5	100.8	52.15	20.5	5.9		1.2
			CVA	0	8.4	3.86	2.11	0.77	0.24		1.2
3	1.6g IV q 24hr	1st day	TIPC	0			73.46		38.32	2.52	4.3
			CVA	0			3.65		1.59	0	3.3
4	1.6g IV q 24hr	1st day	TIPC	0			123.10		73.62	20.30	6.7
			CVA	0			2.78		0.98	0	2.7
5	1.6g IV q 24hr	1st day	TIPC	0			100.27		77.65	44.44	17.7
			CVA	0			3.56		2.04	0.11	4.8
6	1.6g IV q 12hr	4th day	TIPC	0	56.94		9.49	2.08			0.8
			CVA	0	2.44		0.34	0			0.7

\* 1.6g BRL 28500 contains 1.5g TIPC and 0.1g CVA, DI : Intravenous injection over 60 minutes, IV : Intravenous injection over 5 minutes, q 12hr : Every 12 hours.

10701 を用い, CVA は *K. pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とした。

### 3. 結果 (Table 2, 3, Fig 1, 2)

腎機能正常の患者 1, 2 に BRL 28500 3.2g (TIPC 3.0g, CVA 0.2g を含む) を 1 時間で点滴静注した時の血清中濃度は点滴終了直後 TIPC は 200 μg/ml 近く, CVA は 8~10 μg/ml であった。3 時間後には TIPC

30~50 μg/ml, CVA 2.0 μg/ml となり, 7 時間後には TIPC 4~6 μg/ml, CVA 0.5 μg/ml 以下に低下した。血清中濃度半減期は TIPC, CVA とともに 1 時間強であった。

腎機能障害が高度となり, 透析療法導入の時期となると (患者 4, 5), BRL 28500 の 1.6g (TIPC 1.5g, CVA 0.1g を含む) を one shot 静注した 3 時間後でも

Table 3 Urine levels and recovery of ticarcillin (TIPC) and clavulanic acid (CVA) in patients treated with BRL 28500\*

Patient No. Dosage* Date of therapy	Time of collection (hr)	Urine volume (ml)	TIPC			CVA		
			Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery		Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery	
				(mg)	(%)		(mg)	(%)
1. 3.2g DI q 12hr 14th day	~ 0	16	48.0			3.0		
	0~2	175	9755.8	1707.3	56.9	541.7	94.8	47.4
	2~4	241	5003.0	1205.7	40.2	237.8	57.3	28.7
	4~6	120	2036.2	244.3	8.1	114.3	13.7	6.9
	6~8	108	1164.0	125.7	4.2	75.4	8.1	4.1
	0~8	644		3283.0	109.4		173.9	87.1
2. 3.2g DI q 12hr 17th day	~ 0	50	83.6			2.6		
	0~2	160	7470.1	1195.2	39.8	231.2	37.0	18.5
	2~4	125	11418.4	1427.3	47.6	535.9	67.0	33.5
	4~6	150	2519.0	377.9	12.6	80.9	12.1	6.1
	6~8	150	614.0	92.1	3.1	19.2	2.9	1.4
	0~8	585		3092.5	103.1		119.0	59.5
3. 1.6g IV q 24hr 1st day	~ 0	108	0			0		
	0~2	39	1335.0	52.1	3.5	20.2	0.8	0.8
	2~4	172	990.9	170.4	11.4	39.4	6.8	6.8
	4~6	92	2498.0	229.8	15.3	41.9	3.8	3.8
	6~8	231	509.3	117.7	7.8	12.1	2.8	2.8
	0~8	534		570.0	38.0		14.2	14.2
6. 1.6g IV q 12hr 4th day	~ 0	38	22.3			0		
	0~2	66	7051.7	465.4	31.0	397.5	26.2	26.2
	2~4	100	1962.9	196.3	13.1	68.8	6.9	6.9
	4~6	260	98.3	25.6	1.7	3.5	0.9	0.9
	6~8	480	18.7	9.0	0.6	0	0	0
	0~8	906		696.3	46.4		34.0	34.0

\* 3.2g BRL 28500 contains 3.0g TIPC and 0.2g CVA, DI: Intravenous injection over 60 minutes, IV: Intravenous injection over 5 minutes, q 12hr: Every 12hours.

TIPC は 100~120  $\mu\text{g/ml}$  と高値を示した。CVA は 3~4  $\mu\text{g/ml}$  と腎機能正常者よりもやや高い値であった。24 時間後でも TIPC は 20~40  $\mu\text{g/ml}$  と高値が持続していたが、CVA はほとんど検出されなかった。

BRL 28500 3.2g 使用の患者 1, 2 で血清中濃度を 1/2 として、1.6g 使用後の血清中濃度とみなした値を図示したのが Fig.1 である。腎機能低下が高度となると TIPC の血清中濃度低下が遅延するが、CVA の遅延はそれほど著明ではなかった。

腎機能が正常に近い場合、最初の 4 時間で TIPC の 50~100%, CVA の 40~80% が尿中に排泄された。腎機能が高度に低下すると TIPC の尿中への排泄は遅延し、CVA は遅延するのみならず減少した。

肝機能障害時には TIPC と CVA の血清中濃度低下の遅延や尿中排泄の遅延はみられず、むしろ血清中濃度の

低下の促進、尿中排泄量減少の傾向がみられた。

## II. 臨床成績 (Table 4, 5, 6)

### 1. 対象

対象患者は昭和 59 年 4 月から昭和 60 年 3 月までの間に信楽園病院で入院治療を行った 11 例で、男性 7 例、女性 4 例、年齢は 47 歳から 86 歳 (平均 66.1 歳) である。

疾患の内訳は肺炎 4 例、肺化膿症、慢性気管支炎の急性増悪、肺気腫二次感染各々 2 例、陳旧性肺結核に気道感染をきたしたものの 1 例である。

起因菌が判明したのは 3 例のみで、陳旧性肺結核症例から *B. catarrhalis*、慢性気管支炎例 1 例より *S. pneumoniae*、残り 1 例の慢性気管支炎例から *E. coli*、*P. mirabilis*、 $\beta$ -*Streptococcus* が検出された。肺炎例において *Chlamydia* CF 抗体価、*Mycoplasma* CF 抗体価、AS-O

Fig. 1 Serum levels of TIPC and CVA after injection of 1.6 g BRL 28500 (1.5 g TIPC, 0.1 g CVA) in patients with various degrees of renal dysfunction

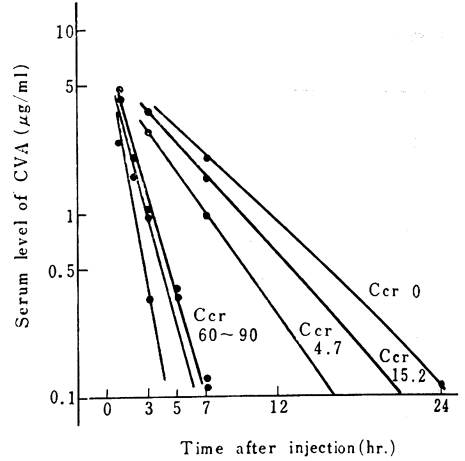
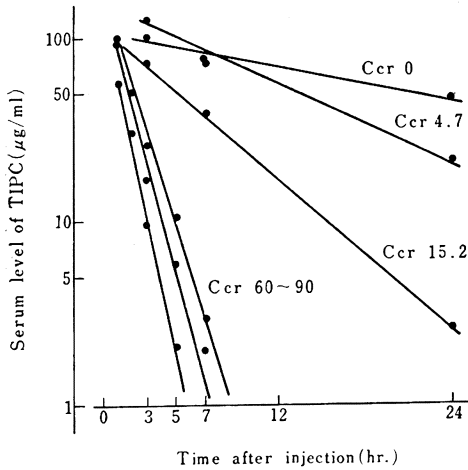
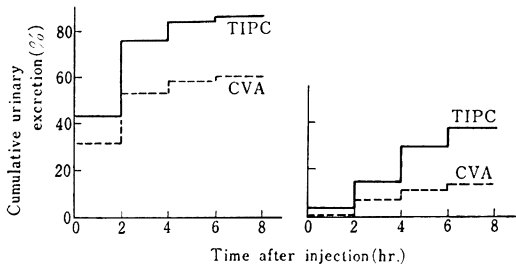


Fig. 2 Cumulative urinary excretion of TIPC and CVA after injection of 1.6 g and 3.2 g of BRL 28500 in patients with various degrees of renal dysfunction

Ccr 60~90ml/min/1.48m<sup>2</sup> Ccr 15.2 ml/min/1.48m<sup>2</sup>



値の上昇がそれぞれ1例でみられた。

## 2. 使用法, 使用量

全例点滴静注により使用し, 1.6 g 1日2回としたもの4例, 3.2 g 2回5例, 3.2 g 2回から1.6 g 2回に減じたもの, 3.2 g 2回から3回とし再度2回としたものが各々1例であった。使用期間は症例7の6.5日が最短で, 症例3の35日が最長であり, 総使用量も症例7の20.8 gが最少で, 症例3の224.0 gが最多であった。

## 3. 効果判定基準

下記の判定基準に従った。

著効 (excellent): 1) 原因菌が判明している場合は, 菌の消失と臨床症状の急速な改善を得たもの。2) 原因菌が不明でも臨床症状の急速な改善が得られたもの。3) 他の抗菌剤が無効で BRL 28500 に変更後, 著明な改善を得たもの。

有効 (good): 1) 原因菌の消失と臨床症状の改善が得

られたもの。2) 原因菌が存続あるいは不明でも明らかな臨床症状の改善が得られたもの。

やや有効 (fair): 1) 原因菌が減少したもの。2) 臨床症状の一部あるいは軽度改善が得られたもの。

無効 (poor): 原因菌の消失をみず, 臨床症状が不変あるいは増悪したもの。

判定不能 (undetermined): 1) 治療の対象でなかったもの。2) 効果判明以前に BRL 28500 の使用が中止されたもの。3) 他の抗菌剤, 消炎剤 (Steroid など) がはじめから併用されたもの。

## 4. 副作用の検討

使用時の血管痛や, 使用期間中の発熱, 発疹, 悪心・嘔吐・腹痛・下痢・血便などの消化管障害あるいはめまい, 頭痛などに留意した。また, 治療前後の検査成績から, 腎, 肝, 骨髄への影響をみた。腎機能については血清尿素窒素 (BUN), クレアチン (Cr), 肝機能に関しては血清アルカリフォスファターゼ (Al-P), トランスアミナーゼ (GOT, GPT) および総ビリルビン (T-Bil), 骨髄機能については末梢血のヘマトクリット (Ht), 血小板数 (Platelet), 白血球数 (WBC), 好中球百分比 (Neutro), 全身の過敏症状に関しては末梢血好酸球百分比 (Eosin) を指標とし, 直接クームス試験 (Coombs) も可能な限り行った。

## 5. 成績

### 1) 臨床効果

著効1, 有効7, やや有効1, 無効1, 判定不能1の結果で, 有効率は80.0%であった。

肺炎例は4例で, 著効1, 有効2, 判定不能1であっ

Table 4-1 Clinical results of BRL 28500

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying disease & complication	Isolated* organism	Invalid preceding therapy	Administration				B.T.* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP*	WBC* (/mm <sup>3</sup> )	Evaluation		Remarks or side effect
						Daily dose (g×times)	Route	Duration (days)	Total dose (g)					Bacteri-ological	Clinical	
1 I.T. M	68	52	Pneumonia DM & Periproctal abscess	N.D. N.D.	(—)	3.2×2	D.I.	3	6.200	39.4	130	6+	6,200	Unknown	Good	Chlamydia CF ↑ (128×)
						3.2×3	D.I.	7	7,200	<37.0	74	2+	Unknown			
						3.2×2	D.I.	10	4,100	<37.0	34	±	Unknown	Un- determined	MPCF ↑ (<8 → >256) Eosin ↑ (0 → 7 → 10%)	
2 S.W. M	59	49	Pneumonia (—)	Citrobacter sp. Citrobacter sp.	(—)	3.2×2	D.I.	12	9,400	38.4	75	6+	17,700	Unknown	Good	AS-O (333→166 Todd)
						3.2×2	D.I.	35	8,700	<37.0	65	3+	Unknown			
3 T.A. M	85	41	Pneumonia Hypertension	N.F. N.F.	(—)	3.2×2	D.I.	9	10,900	39.0	139	5+	10,900	Unknown	Excellent	
						1.6×2	D.I.	6	6,700	<37.0	91	±	Unknown			
4 K.N. M	54	52	Pneumonia Alcoholic liver injury, DM & Hypertension	N.F. N.D.	L-105 or CTM 2g×4d (Poor)	3.2×2	D.I.	19	13,600	38.7	62	6+	13,600	Unknown	Good	GOT ↑ (12-33→46-31 IU/L) GPT ↑ (8→52→117→59 IU/L) Coombs (—→+)
						1.6×2	D.I.	6	4,200	<37.0	38	±	Unknown			
5 W.H. M	56	50	Pulm. abscess Gastric ulcer	N.F. N.D.	(—)	3.2×2	D.I.	21	13,700	38.4	91	6+	13,700	Unknown	Poor	Eosin ↑ (1→6→4%)
6 K.T. M	47	46	Pulm. abscess Bronchial asthma & Old Tbc	N.F. N.F.	HBK or AMK 2 times×14d (Poor)	3.2×2	D.I.	21	8,400	37.2	97	5+	8,400	Unknown		

\* Before therapy  
After therapy

DM : Diabetes mellitus

DM : Diabetes mellitus

N.F. : Normal flora

N.F. : Normal flora

N.D. : Not done

N.D. : Not done

MPCF : Mycoplasma CF

RA : Rheumatoid arthritis

Table 4-2 Clinical results of BRL 28500

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying disease & complication	Isolated* organism	Invalid preceding therapy	Administration				B.T.* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP*	WBC* (/mm <sup>3</sup> )	Evaluation		Remarks or side effect
							Daily dose (g×times)	Route	Duration (days)	Total dose (g)					Bacteri- ological	Clinical	
7	64	M	67	Chr. bronchitis Heart failure	° <i>S. pneumoniae</i> <i>H. parainfluenzae</i>	(-)	1.6×2	D.I.	6.5	20.8	<37.0 — <37.0	6 — 8	+	8,000 — 9,000	Eradicated	Good	
8	86	F	42	Chr. bronchitis CVD & Hypertension	° <i>E. coli</i> ° <i>P. mirabilis</i> ° <i>β-Streptococcus</i> <i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i>	(-)	1.6×2	D.I.	12	38.4	38.2 — <37.0	17 — 31	-	11,400 — 11,200	Decreased	Fair	
9	80	F	41	Pulm. emphysema + Infection Hypertension	N.F. <i>A. anitratus</i>	(-)	1.6×2	D.I.	7	22.4	37.7 — <37.0	11 — 6	±	9,600 — 6,200	Unknown	Good	
10	65	F	27	Pulm. emphysema + Infection DLE, RA, Hypertension & Post ope. of gastric ca.	N.F. N.F.	(-)	1.6×2	D.I.	7	22.4	37.8 — <37.0	46 — 23	6+	17,500 — 5,700	Unknown	Good	GOT ↑ (21→43→21 IU/L)
11	63	F	35	Old Tbc + Infection Bronchial asthma	° <i>B. catarrhalis</i> <i>E. cloacae</i>	(-)	3.2×2	D.I.	12.5	80.0	38.8 — <37.0	65 — 23	6+	9,700 — 5,200	Eradicated	Good	

CVD : Cardiovascular disease

DLE : Discoid lupus erythematosus

N.F. : Normal flora

RA : Rheumatoid arthritis

° : Causative organism

\* Before therapy

After therapy

Table 5 Drug sensitivity of isolated organisms and evaluation

Case No.	Isolated organisms* (Count)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				$\beta$ -lactamase	Evaluation	
		BRL 28500		TIPC			Bacteriological	Clinical
		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>			
2. S.W.	<i>Citrobacter</i> sp. (##)	12.5	6.25	400	200	(+)	Unknown	Undetermined
	<i>Citrobacter</i> sp. (#)	N.D.						
7. T.M.	<i>S. pneumoniae</i>	0.39	0.2	0.78	0.78	(-)	Eradicated	Good
	<i>H. parainfluenzae</i>	N.D.						
8. U.S.	<i>E. coli</i> (##)	1.56	1.56	1.56	1.56	(-)	Decreased	Fair
	<i>P. mirabilis</i> (##)	0.39	0.39	0.39	0.2	(-)		
	$\beta$ - <i>Streptococcus</i> (##)	0.78	0.78	1.56	1.56	(-)		
	<i>E. coli</i> (##)	3.13	3.13	3.13	3.13	(-)		
	<i>P. mirabilis</i> (##)	0.39	0.39	0.39	0.39	(-)		
	<i>E. faecalis</i> (##)	50	50	50	50	(-)		
11. H.I.	<i>B. catarrhalis</i> (##)	0.39	0.39	1.56	0.78	(-)	Eradicated	Good
	<i>E. cloacae</i> (+)	N.D.						

○ : Causative organism \* : Before therapy N.D. : Not done  
 ; After therapy

た。症例1は基礎に糖尿病を有する患者が右中葉に肺炎を発症したもので、本剤3.2gを1日2回3日間使用したが解熱せず、胸部X線所見はむしろ増悪したため、1日3回に増量し改善を得た。*Chlamydia psittaci*のCF抗体価が128倍に上昇しており、*Chlamydia*肺炎と考えられた。症例2は右上葉炎で本剤使用后、臨床症状、胸部X線所見の著明な改善をみたが、*Mycoplasma CF*抗体価の上昇をみたため判定を除外した。症例3も右上葉全体に拡がる肺炎で、重症とも言う例で、比較的緩徐に病状の改善を得たため35日と長期間の使用となった。AS・O値の上昇をみており溶連菌感染が疑われた。症例4は糖尿病、アルコール性肝機能障害を基礎に有し、2カ月にわたって下痢の持続、食思不振による低カリウム血症をきたし四肢麻痺の状態で入院となったもので、両側に肺炎を併発し、L-105あるいはCTMが無効で本剤を使用したところ、急速な解熱、胸部X線所見の改善、CRPの陰性化を得、著効とした。

肺炎膿症2例は1例有効、1例無効であった。症例5は高熱、右胸痛が持続し、胸部X線上下右肺野に空洞を伴う異常陰影を認めたため、本剤3.2gを1日2回19日間使用したもので有効であった。症例6は陳旧性肺結核、気管支喘息例でおよそ2カ月続く発熱、膿性痰のため入院したもので、胸部X線左上肺野にNiveauを認め、HBK又はAMKが無効であったため本剤に変更し21日間使用したが効果は得られなかった。

症例7は心不全を合併した*S. pneumoniae*による慢

性気管支炎急性増悪例である。本剤により膿性痰の消失、咳嗽の改善、起病菌の消失をみた。症例8はもともと咳嗽、喀痰が常時あったが、脳梗塞発症後増悪したもので、喀痰からは*E. coli*、*P. mirabilis*、 $\beta$ -*Streptococcus*が分離され、本剤を使用したか、わずかな解熱傾向と $\beta$ -*Streptococcus*のみの消失をみたにとどまった。

肺気腫二次感染例2例はいずれも有効であった。症例10は胃癌術後で慢性関節リウマチ、円板状エリテマトーデスを基礎に有し、肺の気腫化も高度な例で、気道感染の合併により極めて強度の呼吸困難を呈していたが、本剤により軽快した。

症例11は陳旧性肺結核二次感染例で、喀痰より*B. catarrhalis*が検出され、PaO<sub>2</sub>も39.9 torrと低下したが、本剤により菌消失をみ、PaO<sub>2</sub>も66.1 torrまで上昇し、有効であった。

細菌学的には症例7の*S. pneumoniae* (MIC 0.39  $\mu\text{g/ml}$ 、接種菌量 10<sup>8</sup>/ml)、症例11の*B. catarrhalis* (MIC 0.39  $\mu\text{g/ml}$ )は消失し、3菌種が分離された症例8では $\beta$ -*Streptococcus* (MIC 0.78  $\mu\text{g/ml}$ )は消失、*E. coli* MIC 1.56  $\mu\text{g/ml}$ 、*P. mirabilis* (MIC 0.39  $\mu\text{g/ml}$ )は存続という結果で、他は不明であった。*Chlamydia CF*抗体価、AS・O値の上昇した肺炎例はいずれも有効であった。

## 2) 副作用

臨床的には特に異常は認めなかった。検査成績上、症例2、6で好酸球増多、症例10でGOTの上昇、症例

Table 6 Laboratory findings

Case	Total dose (g)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	T. Bil. (mg/dl)	Ht (%)	Platelet (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Neutro. (%)	Eosin. (%)	Coombs.
1. I.T.	150.4	B 18	1.1	93	33	10.4*	0.4	35.0	21.9	6,200	86	0	(-)
		A 6	0.5	16	14	207	0.6	32.5	38.5	7,200	61	2	(-)
2. S.W.	76.8	B 17	0.9	31	29	174	0.3	45.5	30.0	9,400	83	0	(-)
		A 8	0.7	9	12	136	0.2	41.0	25.1	4,100 (4,900)*	46	7 (10)*	(-)
3. T.A.	224.0	B 21	0.6	39	22	220	0.4	29.5	70.4	17,700	91	0	(-)
		A 16	0.5	15	6	159	0.2	32.0	39.6	8,700	62	4	(-)
4. K.N.	76.8	B 6	0.5	56	29	134	2.0	38.0	11.4	10,900	84	1	(-)
		A 12	0.4	22	16	121	0.4	35.0	24.5	6,700	44	2	(-)
5. W.H.	121.6	B 15	1.2	12	8	6.0*	0.5	44.0	30.5	13,600	86	0	(-)
		A 21	1.1	46 (31)*	117 (59)*	147	0.1	41.0	34.3	4,200	54	4	(+)
6. K.T.	134.4	B 14	0.6	8	11	199	0.5	39.0	47.2	13,700	80	1	(-)
		A 11	0.5	9	8	174	0.3	39.0	35.8	8,400	72	(6)** 4	(-)
7. T.M.	20.8	B 18	1.0	24	16	5.2*		44.0	24.3	8,000	57	4	(-)
		A 19	1.0	25	23	5.3*		46.0	29.3	9,000	51	1	(-)
8. U.S.	38.4	B 74	0.7	38	21	7.9*	0.2	40.5	36.6	11,400	74	1	(-)
		A 50	0.5	44	33	6.7*	(0.2)**	37.0	28.8	11,200	82	1	(-)
9. S.A.	22.4	B 17	0.8	37	13	6.7*	0.8	44.0	28.2	9,600	81	4	(-)
		A 9	0.6	26	15	4.4*	0.2	40.0	20.1	6,200	65	1	(-)
10. M.M.	22.4	B 15	0.6	21	6	10.0*	0.5	43.0	20.4	17,500	85	0	(-)
		A 5	0.5	43 (21)*	15	11.6*	0.1	40.0	37.2	5,700	67	1	(-)
11. H.I.	80.0	B 15	0.3	16	6	130	0.4	38.0	15.2	9,700	84	0	(-)
		A 20	0.6	22	19	115	0.2	34.0	23.7	5,200	82	1	(-)

\* K.A.U.

( ) \* : follow-up

( ) \*\* : during therapy

(B : before therapy, A : after therapy)



5で GOT・GPT の上昇, 直接クームス試験の陽性化をみたが, いずれも軽度で, 治療終了後まもなく正常化した。

### III. 考 按

TIPC の主たる排泄経路は腎である。種々の腎機能障害患者に BRL 28500 1.6 g の one shot 静注, 3.2 g の点滴静注を行った際, TIPC と CVA の血清中濃度, 尿中排泄率を測定したが, TIPC は腎機能低下が高度となるほど高い血清中濃度が得られ, 血清中半減期も延長し, 尿中排泄も長時間持続した。CVA は TIPC と比較すると, 腎機能低下が高度となっても, 血清中濃度の低下の遅延はわずかで, 血清中半減期でみると Ccr 0 の例で TIPC では 17.7 時間, CVA は 4.8 時間と CVA の半減期の延長は軽度であった。このことは CVA の代謝や腎外排泄が本来多いこと<sup>3)</sup>を裏付けている。CVA は低濃度でも  $\beta$ -lactamase と不可逆的に結合するとされており<sup>3)</sup>, 腎機能高度低下時に TIPC の血清中濃度が高値で CVA の血清中濃度が低値となった場合でも, 臨床的には効果が十分期待できると考えられる。したがって BRL 28500 の使用に際しては腎機能の程度により使用量, 使用間隔の考慮が必要となる。

1例のみの検討であるが, 肝機能障害時には TIPC, CVA いずれも血清中濃度の低下や尿中排泄の遅延はみられず, BRL 28500 による治療に際しては肝機能をそれほど考慮することはないと考えられる。

呼吸器感染症 11 例に使用した結果は著効 1, 有効 7,

やや有効 1, 無効 1, 判定除外 1 であった。判定除外例を除くと有効率は 80.0% で, 中等度以上の症例が多かったが良好な成績であった。細菌学的には起因菌が判明した例が少なく, また  $\beta$ -lactamase 産生菌に対する使用もなかったため, さらに検討を要すると考えている。

今後, *S. aureus*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* などの  $\beta$ -lactamase 産生菌による呼吸器感染症の増加が予想されるが, 喀痰中移行も比較的良好であることから<sup>4)</sup>, その傾向に即した薬剤とすることができ, 有用性の拡大が期待される。

### 文 献

- 1) 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
- 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) 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
- 4) 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)。東京, 1985

CLINICAL STUDY OF BRL 28500  
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)

NOBUKI AOKI, OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA and YASUKO YUASA

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

NOBUTO WAKABAYASHI, SEIICHI HAYASHI, ISAO NITTA and FUMIKO TANAKA

Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

KYOKO WATANABE

Department of Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

Serum and/or urine levels of ticarcillin (TIPC) and clavulanic acid (CVA) were determined during treatment 6 patients with BRL 28500, a formulation of clavulanic acid (CVA) and ticarcillin (TIPC).

Blood samples were taken at various intervals from 0 to 24 hours after administration. Urine samples were collected at 0~2, 2~4, 4~6 and 6~8 hours. Serum and urine levels of the drug were determined by bioassay using *P. aeruginosa* NCTC 10701 for TIPC, *K. pneumoniae* ATCC 29665 for CVA as the test organisms.

Serum levels of TIPC declined more slowly than those of CVA in patients with advanced renal dysfunction. Urinary excretion of TIPC was prolonged and that of CVA was both prolonged and diminished. Hepatic dysfunction without severe renal impairment did not effect the pharmacokinetics of either TIPC or CVA.

In clinical studies, BRL 28500 was used to treat 11 patients with respiratory tract infection and its efficacy and safety were assessed. 7 adult males and 4 adult females with a mean age of 66.1 years (range 47 to 86) were included.

BRL 28500, 1.6 or 3.2 g, was given intravenously twice or three times a day. The duration of therapy ranged from 6.5 to 35 days, and the total dose ranged from 20.8 to 224.0 g.

The therapeutic effect was excellent in 1 patient, good in 7, fair in 1, poor in 1 and undetermined in 1 to give an overall effectiveness rate of 80.0%. No side effects were observed. Laboratory tests revealed an eosinophilia in 2 cases, an elevation of GOT in 1 case, and an elevation of GOT·GPT and a positive direct coombs test in 1 case. However, these findings were only mild and alleviated rapidly following cessation of the BRL 28500 therapy.