

## BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin)

## についての細菌学的・臨床的検討

金 沢 裕

新津医療センター病院内科

1) 臨床分離 24 株について ticarcillin と BRL 28500 (clavulanic acid と ticarcillin の合剤) に対する MIC とその薬剤不活化率を測定した。その結果、不活化陽性株数/検索株数で示すと *S. aureus* 6/10, *S. marcescens* 2/4, *S. typhimurium* 1/2, *S. enteritidis* 1/1, *E. aerogenes* 1/1, *K. pneumoniae* 1/1, *E. coli* 1/2, *P. aeruginosa* 0/1, *P. maltophilia* 1/1, *B. fragilis* 1/1 であった。不活化陽性を示した 15 株中 10 株に MIC の低下がみられ、ticarcillin に対する感受性の増強がみとめられた。

2) 臨床的検討としては慢性気管支炎 2 例、肺炎 6 例、肺化膿症 1 例、肝膿瘍 1 例の計 10 例に本剤を投与し全例有効以上の成績が得られた。

いずれの症例についても自・他覚的副作用は認められなかったが、1 例において基礎疾患に起因する一過性の GOT・GPT の上昇が認められた。

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、その原因の 1 つとして  $\beta$ -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) の 1:15 の配合剤である。CVA は細菌が産生する  $\beta$ -lactamase と不可逆的に結合してその活性を阻害し、 $\beta$ -lactamase 産生菌に対する TIPC の抗菌力を増強させる<sup>2)</sup> とともに *K. pneumoniae*, *B. fragilis* にまで抗菌スペクトラムが拡大されることが明らかにされている<sup>3)</sup>。

今回、著者は BRL 28500 の *in vitro* 抗菌力を一部の臨床分離株について測定するとともに、内科領域の感染症患者に本剤を投与して、臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討したのでその成績を報告する。

## I. 抗菌力および不活化率測定

## 1. 実験材料

供試菌株：最近の臨床分離株 9 菌種 24 株を用いた。

測定培地：Mueller-Hinton 変法培地（感受性ディスク用培地=ッスイ）、pH 7.4 を用いた。

使用ディスク：BRL 28500 90  $\mu$ g/disc (CVA 15  $\mu$ g + TIPC 75  $\mu$ g/disc), TIPC ディスク 75  $\mu$ g/disc を用いた。

## 2. 実験方法

## 1) 希釈法による MIC 測定

TIPC および BRL 28500 各々の 2 倍希釈系列濃度含有の寒天培地を作成した。1 白金耳量を 1 ml の Mueller-Hinton broth に浮遊し、その 400 倍希釈液を、寒天

平板培地上に接種した。この際の接種菌浮遊濃度は 1 ml 中に  $10^8$  cells 接種程度で、ほぼ日本化学療法学会標準法に一致することが度々の実験で確かめられている。

## 2) 不活化率測定

著者らが先に報告した<sup>4,5)</sup> 感受性ディスクを用いる簡易法で測定した。すなわち、被検菌を均等に接種、一夜培養し出現したコロニー上に被検ディスクを置き、一方、コントロールとして菌非接種平板上にも同様に被検ディスクを置き、37°C で 2 時間培養後にこれらのディスクを検定平板上に移し、37°C、6 時間培養後、出現した阻止円直径を測定し、不活化率を測定した。但し、検定平板は上記寒天培地に *B. subtilis* の孢子を  $10^7$  cells/ml に接種した寒天培地を直径 90 mm の平板に 5 mm あて水平に分注し調製した。また、不活化率は  $1 - [\text{阻止帯の比率}(\text{被検ディスクによる阻止帯の径}/\text{コントロールディスクによる阻止帯の径})]$  の計算式から算出した。

## 3. 実験成績

実験結果は Fig. 1 に示すとおりであった。不活化陽性菌株/検索株数で示すと、*S. aureus* 6/10, *S. marcescens* 2/4, *S. typhimurium* 1/2, *S. enteritidis* 1/1, *E. aerogenes* 1/1, *K. pneumoniae* 1/1, *E. coli* 1/2, *P. aeruginosa* 1/1, *P. maltophilia* 1/1, *B. fragilis* 1/1 であった。不活化陽性を示した 15 株中 10 株に CVA 添加による MIC の低下がみられ、TIPC に対する感受性の増強が確かめられた。なお、検索株数が 1 株と少ないが *K. pneumoniae* に対し本剤の MIC 値が TIPC の MIC 値に比較し、6 管低下した。

Fig. 1 Sensitivity and inactivation rate of ticarcillin and BRL 28500 against clinical isolates

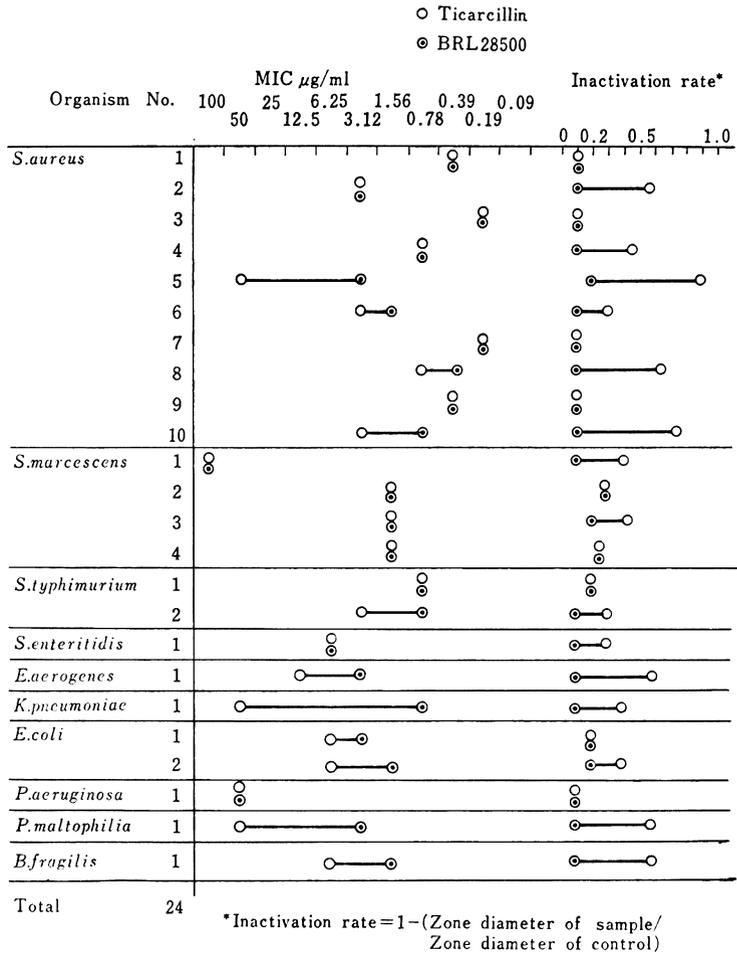


Table 2 Clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
Chronic bronchitis	1	1			100
Pneumonia	5	1			100
Pulmonary suppuration		1			100
Liver abscess		1			100
Total	6	4			100

II. 臨床的検討

1. 対象

昭和 59 年 9 月から昭和 60 年 5 月までに当科へ入院の内科系一般感染症患者 10 名である。性別は男性 6 名、女性 4 名、年齢は 15 歳から 82 歳で疾患の内訳は、慢

性気管支炎 2 例、肺炎 6 例、肺化膿症 1 例、肝膿瘍 1 例であった。

2. 投与方法・投与量

1 回 1.6 ないし 3.2 g を 1 日 2~3 回、1~2 時間で点滴静注した。使用期間は 5~33 日間であった。

Table 1 Clinical results of BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms isolated	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		$\beta$ -lac tamase	Treatment		Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect	Pretreatment (Clinical effect)
				BRL 28500 $10^6$	TIPC $10^6$		Daily dose (g $\times$ times)	Days				
1 T.Y.	74 F	Chronic bronchitis (Bronchiectasis)	<i>P. urcae</i> <sup>+</sup>	0.012	0.05	—	3.2 $\times$ 2	12	73.6 D.I.	Good	Eradicated	—
2 T.Y.	75 F	Chronic bronchitis (Bronchiectasis)	<i>S. pneumoniae</i> <sup>+</sup>	0.012	0.012	—	1.6 $\times$ 2	15	46.4 D.I.	Excellent	Eradicated	—
3 S.S.	78 M	Bronchopneumonia (Ulcer of the stomach)	* <i>S. pneumoniae</i> <sup>+</sup>	0.025	0.025	—	3.2 $\times$ 2	15	96.0 D.I.	Excellent	Eradicated	DOXY 0.2g $\times$ 4 days (poor)
4 Y.F.	15 F	Pneumonia (Suppurative tonsillitis)	<i>S. agalactiae</i> <sup>+</sup> <i>Neisseria</i> sp. <i>Viridans streptococcus</i>	0.195	0.195	—	1.6 $\times$ 3 1.6 $\times$ 2	3 4	24.0 D.I.	Excellent	Eradicated	—
5 Y.T.	68 M	Pneumonia (Cerebral infarction)	<i>Neisseria</i> sp. <i>Viridans streptococcus</i>				3.2 $\times$ 2	6	38.4 D.I.	Excellent	Unknown	—
6 T.H.	82 F	Pneumonia (Cerebral infarction)	<i>Neisseria</i> sp. <i>Viridans streptococcus</i>				3.2 $\times$ 2	6	38.4 D.I.	Excellent	Unknown	—
7 A.N.	80 M	Pneumonia	<i>Neisseria</i> sp. <i>Viridans streptococcus</i>				3.2 $\times$ 2	5	32.0 D.I.	Good	Unknown	—
8 S.A.	62 M	Pneumonia	<i>Neisseria</i> sp. <i>Viridans streptococcus</i>				3.2 $\times$ 2	7	44.8 D.I.	Excellent	Unknown	—
9 S.H.	58 M	Pulmonary suppuration	<i>B. catarrhalis</i> <sup>+</sup>	0.096	0.096	—	3.2 $\times$ 2	33	211.2 D.I.	Good	Eradicated	—
10 T.N.	72 M	Liver abscess	<i>B. fragilis</i> <sup>+</sup>	1.56	6.25	+	3.2 $\times$ 2	30	192.0 D.I.	Good	Eradicated	PJPC 2g $\times$ 3 days (poor)

\* DOXY-resistant strain (Disc sensitivity DOXY+) ; Causative organism suspected

Table 3 Laboratory finding of BRL 28500

Case No. Name	Hemanalysis											Liver function					BUN (mg/dl)	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.)	AI-P (K.A.)	T-Bil (mg/dl)		
1 B	380	9.7	31.8	9,100	0	1	73	12	61	19	7	32.3	20	13	10.8	0.3	12.7	0.8
T.Y. A	388	9.7	32.1	10,100	0	1	70	5	65	20	9	25.0	27	18	9.6	0.5	12.7	0.6
2 B	415	9.9	32.8	13,300	0	2	83	8	75	10	5	35.8	22	10	10.0	0.9	14.1	0.6
T.Y. A	418	9.9	33.8	4,300	0	1	60	3	57	37	2	35.2	29	10	10.5	0.3	14.3	0.7
3 B	384	12.5	37.5	10,000	0	1	70	7	63	24	5	38.6	24	18	12.0	0.6	17.8	1.0
S.S. A	369	12.2	35.3	4,000	0	6	50	5	45	34	10	25.7	22	12	6.0	0.4	23.6	1.2
4 B	458	12.8	39.4	22,800	0	1	91	24	67	7	1	28.9	14	6	7.0	0.9		
Y.F. A	445	12.5	37.6	5,700	0	5	56	7	49	35	4	39.8	15	7	4.5	0.4		
5 B	356	11.6	35.3	8,000	0	1	73	7	66	24	2	24.8	25	14				
Y.T. A	405	12.6	39.5	6,300	0	2	39	3	36	54	5	42.9	117	91	9.0	0.2		
6 B	356	11.2	33.8	16,000	0	0	88	3	85	11	1	18.4	12	7	7.4		16.0	0.9
T.H. A	335	11.1	30.6	3,900	0	8	39	3	36	48	5	26.0	20	8	5.5	0.3	15.1	0.7
7 B	270	9.1	26.4	9,800	0	1	78	15	63	19	2	13.4	43	15	4.0	0.4	59.3	4.4
A.N. A	258	8.6	25.6	6,500	0	6	65	12	53	19	10	38.3	32	20	4.0	0.2		
8 B	390	12.5	40.2	10,700	0	1	64	5	59	29	6	31.8	24	10	6.5	0.8	16.1	1.0
S.A. A	442	15.2	43.6	7,700	0	5	43	4	39	48	4	44.8	38	32	8.5	0.3		
9 B	459	15.2	44.6	13,300	0	1	70	14	56	18	11	57.2	17	10	7.5	0.4	14.1	1.0
S.H. A	449	15.0	42.8	4,900	0	1	58	4	54	34	7	24.9	19	24	8.0	0.6		
10 B	405	13.3	39.0	17,300	0	0	82	18	64	16	2	10.9	17	8	7.0	1.5	41.0	2.3
T.N. A	327	10.6	30.9	7,100	0	4	67	4	63	26	3	(48.3)	37	19	12.0	0.3	12.0	1.1

( ) : During therapy

B : Before  
A : After

### 3. 臨床効果の判定

自覚症状、他覚的所見、細菌学的および臨床検査成績などより総合判断し、著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor) の4段階にて行った。

### 4. 臨床成績

本剤使用症例の臨床効果を Table 1 に、疾患別臨床効果を Table 2 に示した。慢性気管支炎2例、肺炎6例、肺化膿症1例、肝膿瘍1例の合計10例に使用し、全例有効以上の成績であった。うち症例 No. 3、症例 No. 10 は前投与薬剤無効例であった。すなわち、前者は tetracycline 剤耐性 *S. pneumoniae* による肺炎例で doxycycline (DOXY) 無効で、BRL 28500 が著効を呈した。後者は  $\beta$ -lactamase を産生する *B. fragilis* を起原因菌とする肝膿瘍で化学療法剤としての piperacillin (PIPC) を BRL 28500 に変更して、明らかな下熱傾向がみられ、つづいて診断確定後に行ったドレナージ排膿後、治療途中数回にわたって BRL 28500 を局所使用したところ排膿停止し、全治させることができた。

なお、副作用についてはみるべきものではなく、本剤使用による臨床検査値の変動において GOT・GPT の上昇が1例 (症例 No. 5) に見られたが、基礎疾患に起因する一過性のものと推定され、その他本剤に起因すると思われる変動は認められなかった (Table 3)。

### III. 考 察

$\beta$ -lactamase 産生による耐性菌の増加が最近注目され問題となっているが、今回検討した最近の臨床材料からの分離菌の MIC 測定成績もこれを裏付けるように TIPC 耐性菌が少なからず検出された。しかし、このような菌では、CVA を加えた BRL 28500 はほとんどの株に感受性の増強が認められ、臨床効果のうえでもこれを裏付ける本剤の有用性が一部経験された。

また、元来 TIPC 単独では抗菌力を示さなかった TIPC 耐性の *K. pneumoniae* および *B. fragilis* に対し、CVA を加えた本剤では MIC が著明に低下し、抗菌力の増強がみられたことは、抗菌スペクトラムを拡大することによる臨床使用範囲の拡大の可能性が強く示唆され

た。

今回の臨床経験で判明した起原因菌は  $\beta$ -lactamase 産生 (-) の元来 TIPC に感受性を示す *S. pneumoniae* などが主で TIPC を含む BRL 28500 の投与でいずれも十分な臨床効果がみられた。

さらに  $\beta$ -lactamase 産生 (+) の *B. fragilis* による肝膿瘍の1例では、PIPC 単独投与を BRL 28500 に変更してから解熱傾向がみとめられ、つづいて施行した排膿、および BRL 28500 の局所注入洗浄で全治したことは CVA 合剤の有用性を反映したものと考えられた。

また、本剤投与による副作用は他覚的には全くみられなかった。臨床検査成績では1例に GOT, GPT の中等度の上昇がみとめられたが、本例 (No. 5) は脳梗塞による長期臥床例で肺炎による一般状態の悪化に随伴した一過性の現象とも考えられ、BRL 28500 に起因したとは考えられなかった。

### 文 献

- 1) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents Chemother. 11(5): 852~857, 1977
- 2) 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. Antibiot. 29(6): 668~669, 1976
- 3) 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)。1985, 東京
- 4) 金沢 裕, 倉又利夫: 感受性ディスクを用いる細菌の化学療法剤不活化能の簡易測定法。第11回薬剤耐性菌シンポジウム講演記録, p.34, 8月, 赤城, 1982
- 5) KANAZAWA, Y.: A simple method for determination of drug-inactivating ability of bacteria using sensitivity disc. Abstract of the 12th World Congress of Pathology p.435, Oct. 1983, Tokyo

MICROBIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON  
BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)

YUTAKA KANAZAWA

Department of Internal Medicine, Niitsu Medical Center Hospital

Twenty four strains of clinical isolates were studied for their ability to inactivate ticarcillin. The results were as follows : (Number of strains which inactivated ticarcillin/number of strains tested.)

*S. aureus* 6/10, *S. marcescens* 2/4, *S. typhimurium* 1/1, *S. enteritidis* 1/1, *E. aerogenes* 1/1, *K. pneumoniae* 1/1, *E. coli* 1/2, *P. aeruginosa* 0/1, *P. maltophilia* 1/1, and *B. fragilis* 1/1.

The MIC of BRL 28500, a formulation of ticarcillin (TIPC) and the  $\beta$ -lactamase inhibitor, clavulanic acid (CVA) was lower than that of ticarcillin against 10 of 15 strains.

BRL 28500 was also assessed clinically in 10 patients suffering from chronic bronchitis (2 cases), pneumonia (6 cases), pulmonary suppuration (1 case) and liver abscess (1 case). The clinical results were excellent or good in all of the 10 cases.

No side effects or abnormalities in laboratory findings were observed.