

呼吸器感染症に対するBRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の使用経験

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

呼吸器感染症9例に BRL 28500 を使用し、次の結果を得た。

1. 本剤投与前に喀痰から分離された起炎菌は *H. influenzae*, *H. aphrophilus*, *E. coli*, *E. cloacae* が各1株であったが、すべてが除菌された(除菌率 100%)。投与後出現菌として *P. aeruginosa* が1株とえられた。
2. 臨床効果は著効2例、有効5例、やや有効1例(有効率 87.5%)であった。Mycoplasma 肺炎の1例は無効であり、有効率算定からは除外した。
3. 副作用では1例に rash が発現した。6回の投与で中止した。臨床検査値では1例に軽度のプロトロンビン時間の延長が認められたが本剤との関連については不明である。1例に GPT, Al-P の軽度上昇をみたものがあったが臨床問題となる程度ではなかった。

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 (Fig. 1)。

CVA は英国 ビーチ ャム 社によって開発された β -lactamase 阻害剤で、それ自身の抗菌力は弱い、ペニシラーゼ型、セフロキシマーゼ型の β -lactamase と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久不活化する。

TIPC はペニシリン系抗生物質で、すでに一般に使用され、その有用性・安全性が認められているが、ペニシラーゼ型の β -lactamase によって加水分解を受けやすい。

CVA と TIPC の合剤である BRL 28500 は全ての β -

lactamase に安定となるため更に広い範囲における有用性が期待される。

CVA の十分な β -lactamase 阻害効果を得るためには 2.0~2.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を 1~2 時間連続させる必要があり、血中濃度においてこれを得るには CVA 0.1g または 0.2g を投与すれば十分である。一方で、中等症~重症感染症の治療に十分な効果を示す TIPC の常用量は 1日 3~6g である。以上から TIPC 常用量および CVA 有効血中濃度の関係から BRL 28500 の両成分の配合は CVA 1:TIPC 15 の比となっている。

この配合比による BRL 28500 のスペクトラムはグラム陽性・陰性両菌群に広く分布し、更に嫌気性菌、 β -lactamase 産生菌にも抗菌力を示すことが明らかとなった。ただし *E. faecalis*, *S. viridans*, *A. calcoaceticus* などには抗菌力を示さない。

我々は呼吸器感染症 (RTI) 9例に本剤を使用したので報告する。

I. 対象および投与方法

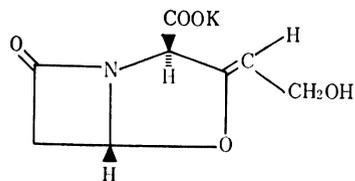
1. 目的

BRL 28500 を RTI に点滴静注することによりその薬効・安全性・有用性・忍容性を検討する。

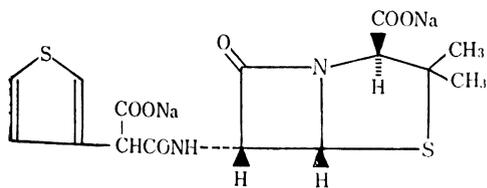
2. 対象

対象は、昭和 59 年 1 月から昭和 59 年 7 月まで当院呼吸器科に入院した 31 歳から 70 歳までの成人男性 6 例、女性 3 例の RTI で、肺炎 5 例、慢性気道感染症の急性増悪 4 例である。そのうち肺炎の 2 例は重症感染であり、残る 3 例は中等症感染である。うち 1 例は慢性肝炎、他の 1 例は分裂病とパーキンソン氏病を合併症とし

Fig. 1 Chemical structures of CVA and TIPC



Potassium clavulanate



Sodium ticarcillin

Table 1 Therapeutic effect of BRL 28500 to RTI

No.	Name Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration (g×times×days)	Organism isolated		Clinical effect	Side effect
					Before	After		
1	M.M. 63 F	Pneumonia	(-)	3.2×2×14	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
2	M.Y. 64 F	Pneumonia	Chr. hepatitis	3.2×2×13.5	N.F.	N.F.	Good	Prothrombin↓
3	Y.H. 52 M	Pneumonia	Schizophrenia Parkinsonism	3.2×2×14	<i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Good	GPT↑ ALP↑
4	J.S. 67 M	Pneumonia	(-)	3.2×2×14	<i>H. influenzae</i>	(-)	Good	(-)
5	N.K. 31 M	Pneumonia (<i>Mycoplasma</i>)	(-)	3.2×2×5	N.F.	N.F.	Poor	(-)
6	T.M. 65 F	Chr. bronchitis	Asthma bronchiale	3.2×2×11	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
7	A.N. 41 M	Chr. bronchitis	Asthma bronchiale Bronchiectasis Chr. hepatitis	3.2×2×14	<i>H. aphrophilus</i>	(-)	Good	(-)
8	H.A. 49 M	Chr. bronchitis	Asthma bronchiale	3.2×2×3	N.F.	N.F.	Good	Rash
9	Y.I. 70 M	Chr. bronchitis	Chr. pulmonary emphysema Cor pulmonale	1.6×2×15	N.F.	N.F.	Fair	(-)

N.F.: Normal flora

て有する。慢性気管支炎の4例はいずれも中等症の感染であるが、気管支喘息を基礎疾患として有するものが2例あり、1例は気管支喘息・気管支拡張症・慢性肝炎を基礎に持ち、他の1例は慢性肺気腫・肺性心を基礎に有する (Table 1)。

3. 投与方法・量・期間

BRL 28500 3.2 g (CVA 0.2 g + TIPC 3.0 g) を1日2回 5% Glucose 250 ml に溶解し、60分で点滴静注した。1例は本剤 1.6 g (CVA 0.1 g + TIPC 1.5 g) を1日2回投与とした。投与期間は3日間1例、5日間1例、11日間1例、13.5日間1例、14日間4例、15日間1例である (Table 1)。

4. 臨床効果判定基準

起炎菌の動向および臨床症状の変化ならびに臨床検査値の動向を、以下の基準にもとづき本剤投与前、3日後7日後、14日後に判定した。

著効：起炎菌が3日以内に消失し、発熱、咳、痰などの臨床症状が3日以内に著明改善し、CRP, WBC, ESRなどの臨床検査値が3日以内に著明に改善したもの。

有効：起炎菌が7日以内に消失するか、著明に減少し、臨床症状および臨床検査値が7日以内に改善する

か、14日以内に正常に戻ったもの。

やや有効：起炎菌の減少が認められても、14日たっても消失せず、14日以内に臨床症状の改善および臨床検査値の正常化の傾向がみられても正常化しないもの。

無効：14日たっても菌の減少がみられなかったり、菌交代症を来たしたものの、または臨床症状および臨床検査値のまったく改善しないもの、あるいは悪化したもの。

II. 成績

1. 成績

1) 細菌学的効果

本剤使用前に喀痰から分離された起炎菌は4株あり、*H. influenzae*, *H. aphrophilus*, *E. coli*, *E. cloacae* が各1株ずつであったが、本剤使用后すべてが除菌された (除菌率 100%)。しかし、*P. aeruginosa* が1株新出現菌としてとらえられた (Table 1)。

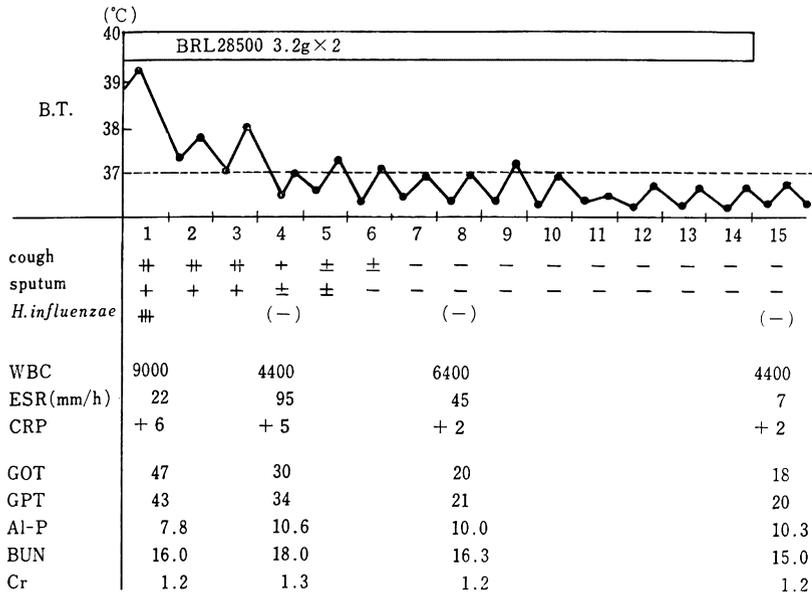
2) 臨床効果

臨床効果は著効2例、有効5例、やや有効1例であった (有効率 87.5%)。無効の1例は *Mycoplasma* 肺炎であり、有効率算定からは除外した (Table 1)。

2. 症例呈示

以下に有効と判定された症例を1例示す (Fig. 2)。

Fig. 2 Case No. 4 J. S. 67 y. o. male 64.5 kg Pneumonia



症例 J. S. 67歳男性, 64.5 kg

4日前からカゼ症状が出現し, 次第に咳がひどくなり, 発熱を伴うようになり昭和59年6月11日急患室を訪れた。

39.3°Cの発熱, WBC 9000, ESR 22 mm/h, CRP +6, 咳が強く, 膿性痰もみられた。

喀痰から *H. influenzae* が検出された。胸部レントゲンで右下肺野に肺炎像が認められ, 中程度の肺炎として翌日から BRL 28500 3.2g を 5% Glucose 250 ml に溶解し, 60分で1日2回点滴静注した。

下熱に7日間を要したが, 菌消失に3日, 咳の消失に6日, 喀痰の正常化に5日を要し有効と判定した。本剤は14日間投与された。

本症例は治療開始前から GOT 47, GPT 43 とやや高値を示していたが, 特に増加することはない。また, クレアチニン 1.2 とやや高値を示していたが, 本剤による悪化傾向は見られなかった。副作用の発現もなかった。

3. 副作用

9例中7例に対し目的達成量を投与できた。Mycoplasma 肺炎には対象外薬剤として5日間で中止した。1例に rash が発現した。投与2日目から掻痒感があり, 3日目に全身に及ぶ発疹が出現した。合計6回の投与で中止した。Polaramine 3錠/day を7日間投与し改善した。この間の臨床効果は有効と判定した。

1例に軽度のプロトロンビン時間の延長が認められた

が, 本剤との関連については不明である。GPT(33→46), Al-P(6.1→15.7) の軽度上昇が1例にみられたが臨床問題となる程度ではなかった (Table 2)。

III. 考 察

ペニシリン系抗生剤はペニシリナーゼなどの β -lactamase によって不活化される。CVA は, そうした β -lactamase を不活化するため, β -lactamase 産生菌にも抗菌力を発揮するが, それ自体の抗菌力は弱い。また, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* などは染色体伝達性セファロスポリナーゼを産生するが, 別のタイプの β -lactamase 産生を伝達するプラスミッドも有している。このプラスミッド伝達性の β -lactamase は CVA によってよく阻害される。しかし, アンピシリン又はアモキシシリンと CVA との相乗効果はやや弱く, TIPC との相乗効果が優れていることがわかった¹⁾。

今回 CVA との合剤の相手は TIPC が選択され BRL 28500 となったわけである。

CVA との合剤にすることにより *in vitro* の成績²⁾は, TIPC 単独のスペクトルをはるかに拡大したものとなっており, 抗菌力も増強されている。しかし, 実際臨床での薬効・CVA 単独または合剤としての安全性・有用性・忍容性などが検討されなければならない。

我々の9症例から分離された起炎菌は4株あり, *H. influenzae*, *H. aphrophilus*, *E. coli*, *E. cloacae* が各1株であった。これらは BRL 28500 により 100% 除菌され, CVA の β -lactamase 阻害効果が発揮されたもの

Table 2 Laboratory findings before and after administration of BRL 28500

	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC	Hb (g/dl)	Eo (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	ESR (60min.)	CRP	GOT (U/ml)	GPT (U/ml)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
												$\left(\frac{\text{Before}}{\text{After}}\right)$
1	432 480	4,700 3,300	12.0 12.6	0 0	19.4 28.4	31 15	+2 (-)	32 23	17 18	8.8 9.7	14.2 16.1	0.8 0.8
2	436 465	14,200 5,400	15.0 15.4	0 1	13.4 12.9	10 43	+2 (-)	30 23	22 19	8.2 8.8	9.2 9.9	0.8 0.7
3	448 386	24,600 10,100	13.6 11.9	0 0	33.1 64.5	66 91	+6 +3	33 32	33 46	6.1 15.7	24.2 7.5	1.1 0.5
4	423 418	9,000 4,400	13.1 12.4	0 3	12.9 37.3	22 7	+6 +2	47 18	43 20	7.8 10.3	16.0 15.0	1.2 1.2
5	468 317	11,000 11,400	14.4 13.7	2 0	9.3 22.5	15 137	+4 +6	39 28	35 36	7.8 13.3	19.8 10.5	1.1 0.8
6	455 413	25,500 6,400	14.1 13.9	0 5	39.2 41.9	61 5	+5 (-)	27 16	22 18	9.2 9.1	15.4 12.8	1.0 0.9
7	586 562	9,700 7,500	16.2 15.4	1 0	20.0 26.2		+2 (-)	22 34	24 25	10.5 9.3	10.6 12.2	0.8 0.8
8	497 451	12,400 6,500	14.7 14.1	2 1	33.3 33.7	2 9	+4 +1	15 13	9 14	3.0 4.4	14.9 13.4	0.9 0.9
9	456 456	11,000 4,400	14.0 14.0	1 0	21.4 26.8	1 7	(-)	23 26	25 28	4.1 5.7	15.6 10.2	0.9 1.1

と考える。新薬シンポジウムの成績をみても、細菌学的効果はグラム陰性菌で 81.5%、グラム陰性菌で 73.4% と良い。呼吸器感染症を中心とした内科領域での細菌学的効果でも *S. pneumoniae* 100%、*K. pneumoniae* 100%、*H. influenzae* 95.6% と呼吸器感染症 (RTI) の主要起炎菌には特に優れた成績であった。ただし、*S. aureus* には 66.7%、*P. aeruginosa* には 15.6% と問題が残った。

本剤の喀痰中移行は TIPC と CVA 別々に測定されるが、BRL 28500 3.2g 60 分点滴静注投与で TIPC は 1~10 µg/ml の範囲にあり、CVA も β -lactamase 阻害効果を示すに十分な濃度が移行している。したがって RTI の疾患別臨床効果も肺炎 73.6%、肺化膿症 77.8%、急性気管支炎 70.0%、慢性気管支炎 67.9% であった。*P. aeruginosa* による症例が 47 症例含まれており、この臨床効果が 40.4% と低かったことを考慮に入れると、かなりの成績であると考えられる。従来 TIPC 単独では不十分と考えられるグラム陰性菌感染症に *P. aeruginosa* を除き良い成績が得られたことは、本剤の特徴が出たものとする。我々の症例でも *Mycoplasma* 肺炎には無効であったが、これらを除外すればほぼ良い成績であった。

本剤において最も検討されなければならないのは、安全性の検討であろう。

我々は rash を 1 例経験した。983 症例での検討で、皮疹は 13 例に見られたと報告されたが、これは特に多い出現率ではない。全体の副作用が 25 例 (2.5%) というのは TIPC 単独の場合と大差ない。

我々は臨床検査値異常が出現したものを 2 例経験した。1 例は GPT, Al-P の軽度上昇例であるが、全体としてはそれほど多い頻度ではないようである。他に我々はプロトロンビン活性の低下を経験したが、本剤によるものかははっきりしない。全体としても造血器障害、腎障害をきたした例は少なく、安全性は高いと思われる。

合剤の形で保存されていて変色・変質をきたしたと思われるものや、注射投与によって特別異常を示したものの報告はなく、本剤の忍容性も高いと考える。

本剤の投与量は 3.2g 1 日 2 回が平均的であり、症状に応じて増減されるべきであろう。

以上から、BRL 28500 は薬効・安全性・有用性・忍容性共に優れた抗菌剤であると言える。

文 献

- 1) HUNTER, P. A.; K. COLEMAN, J. FISHER & D. TAYLOR: *In vitro* synergistic properties of clavulanic acid, with ampicillin, amoxycillin and ticarcillin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 6: 455~470, 1980
- 2) 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

CLINICAL RESULTS OF BRL 28500 ON RESPIRATORY TRACT INFECTION

IZUMI HAYASHI

Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

A combination of 3g of ticarcillin and 0.2g of clavulanic acid which was a β -lactamase inhibitor was administered intravenously to a total of nine patients with RTI including five cases of pneumonia and four cases of acute exacerbation of chronic bronchitis.

One case of pneumonia due to mycoplasma was dropped out in the judgment of clinical response.

The following four potential pathogens, *E. coli*, *E. cloacae*, *H. influenzae* and *H. aphrophilus*, were recovered from the sputum at a start of the treatment with BRL 28500 and all of them were eradicated (eradication ratio=100%).

The clinical response to the treatment with BRL 28500 was excellent in two cases, good in five cases and fair in one case (efficacy ratio=87.5%).

Rash was observed in one case and the slight prolongation of prothrombin time was observed in one case and the slight elevation of GPT·AL-P was observed in one case.