

## BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的・臨床的検討

滝塚久志\*・岡崎明信・村山由美子  
中野昌人・河合美枝子・勝正孝

国立霞ヶ浦病院内科

\* 現 国立東信病院院長

$\beta$ -lactamase inhibitor である Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) との配合剤である BRL 28500 について基礎的・臨床的検討を行った。

$\beta$ -lactamase 産生臨床分離菌に対する BRL 28500, TIPC, Piperacillin (PIPC) の抗菌力は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *S. aureus* で測定され、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* で BRL 28500 が TIPC, PIPC より明らかに優れた抗菌力を示した。

呼吸器感染症 5 例に使用し、1 回 3.2 g 1 日 2 回点滴静注 5~20 日の投与により、マイコプラズマ肺炎を除く気管支肺炎 3 例に有効であった。

臨床検査成績で GOT, GPT が軽度上昇するものが 1 例にみられた。

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) は、英国 Beecham 社で開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) を 1:15 の割合で配合した配合剤である。CVA は PCase 型  $\beta$ -lactamase と不可逆的に結合してその活性を阻害するので<sup>1,2)</sup>、TIPC との組合せにより、その耐性菌に対して著明な協働作用を示すことが報告されている<sup>3-6)</sup>。

今回われわれは BRL 28500 を基礎的・臨床的に検討したので報告する。

### I. 細菌学的検討

#### 1) 材料および方法

TIPC 感受性菌に対しては、CVA の抗菌力はほとんどなく BRL 28500 と TIPC の抗菌力の差はないものと考えられる。そこで本院の臨床分離菌中 *E. coli* 20 株中 9 株、*K. pneumoniae* 20 株中 7 株、*C. freundii* 20 株中 14 株、*P. aeruginosa* 20 株中 6 株、*H. influenzae* 23 株中 6 株、*S. aureus* 20 株中 3 株の  $\beta$ -lactamase 産生菌を選び、BRL 28500 と TIPC, Piperacillin (PIPC) の抗菌力を比較検討した。接種菌量は  $10^8$  cells/ml とした。

#### 2) 成績

*E. coli* 9 株の BRL 28500 に対する MIC は 1.56~50  $\mu$ g/ml に分布し、TIPC に対してはほとんどが MIC 800  $\mu$ g/ml 以上の高度耐性菌で、PIPC に対しても 200~800  $\mu$ g/ml 以上の耐性を示した (Fig. 2)。

*K. pneumoniae* 7 株の BRL 28500 に対する MIC は 6.25~50  $\mu$ g/ml に分布し、TIPC に対しては 200~800  $\mu$ g/ml 以上の耐性を有し、PIPC に対しては 12.5~800

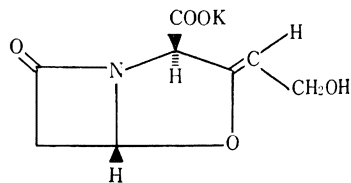
$\mu$ g/ml 以上で 12.5  $\mu$ g/ml に半数以上があった (Fig. 3)。

*C. freundii* 14 株では BRL 28500 に対する MIC は 200~400  $\mu$ g/ml にあり、TIPC に対しては 200~800  $\mu$ g/ml 以上であり、PIPC に対しても 100~800  $\mu$ g/ml 以上で半数近くは 800  $\mu$ g/ml 以上であった (Fig. 4)。

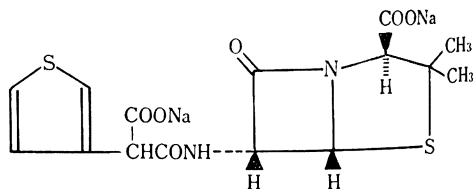
*P. aeruginosa* 6 株に対する BRL 28500, TIPC, PIPC の MIC はほとんど同様に 0.78~200  $\mu$ g/ml に分布していた (Fig. 5)。

*H. influenzae* 6 株の BRL 28500 に対する MIC は 0.39~6.25  $\mu$ g/ml に分布し、TIPC に対しては 0.39~

Fig. 1 Chemical structures of CVA and TIPC



Potassium clavulanate



Sodium ticarcillin

Fig. 2 Sensitivity distribution of  $\beta$ -lactamase producing strains  
—*E. coli* 9 strains—

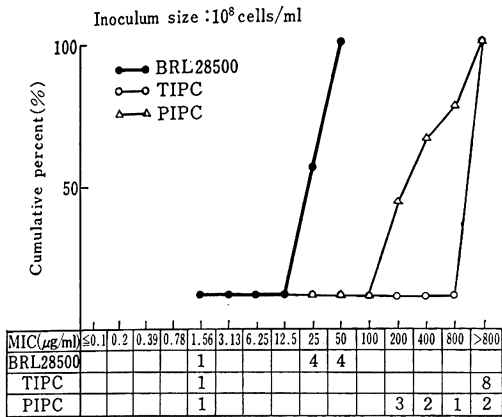


Fig. 3 Sensitivity distribution of  $\beta$ -lactamase producing strains  
—*K. pneumoniae* 7 strains—

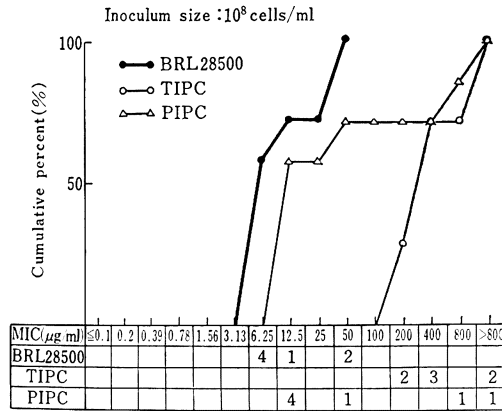


Fig. 4 Sensitivity distribution of  $\beta$ -lactamase producing strains  
—*C. freundii* 14 strains—

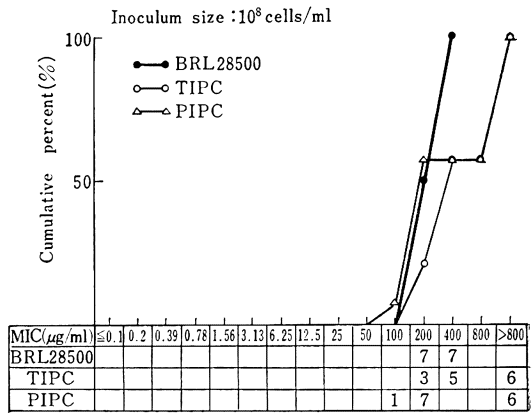
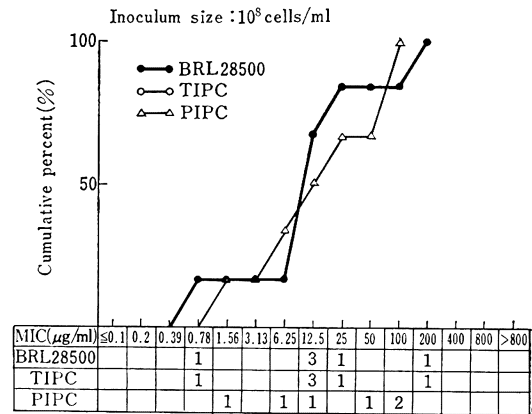


Fig. 5 Sensitivity distribution of  $\beta$ -lactamase producing strains  
—*P. aeruginosa* 6 strains—



800  $\mu$ g/ml 以上、PIPC に対しては 0.1~800  $\mu$ g/ml 以上に分布し両者とも 200  $\mu$ g/ml 以上に大部分があった (Fig. 6)。

*S. aureus* 3 株の BRL 28500 に対する MIC は 6.25, 6.25, 12.5  $\mu$ g/ml であり、TIPC に対しては 12.5, 12.5, 50  $\mu$ g/ml、PIPC に対しては 100, 200, 400  $\mu$ g/ml であった。

Fig. 7 は以上検討した菌株を示したもので、TIPC、PIPC に対してはほとんど同様な MIC の分布を示していた。そして BRL 28500 に対しては明らかに優れた感受性を示していた。

II. 臨床的検討

1) 対象ならびに方法

投与対象は昭和 58 年 12 月より昭和 59 年 8 月までに

本院に入院した 5 例の呼吸器感染症で、すべて肺炎であり基礎疾患または合併症として肺気腫、糖尿病を有する各 1 例があった。

年齢は 30 歳から 75 歳で、性別はすべて男性であった。

投与量は 1 回 3.2 g を 1 日 2 回、100 ml の生理食塩液に溶解して 30 分間で点滴静注した。その投与日数は 5~20 日間で、総投与量は 32~128 g であった。

臨床効果の判定は発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸部ラ音などの自覚的所見、胸部 X 線、血沈、白血球数、CRP の改善の程度と細菌学的効果から判断した。

本剤による副作用を検討するために、胃腸障害や皮疹などの自覚的症候・所見の発見に努めるとともに、本剤投与前後の血液・血清生化学的検査成績についても検

Fig. 6 Sensitivity distribution of  $\beta$ -lactamase producing strains

— *H. influenzae* 6 strains —

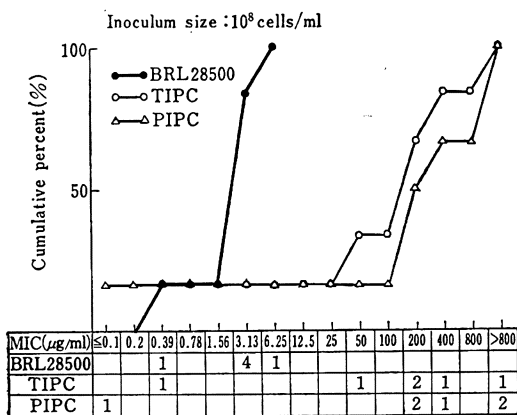
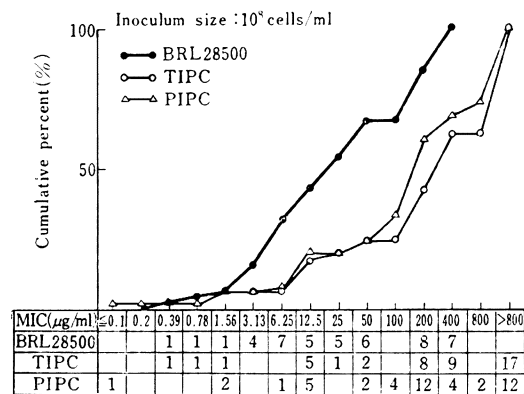


Fig. 7 Sensitivity distribution of  $\beta$ -lactamase producing strains

— All bacteria 45 strains —



討した。

2) 成績

対象とした5例に対する BRL 28500 の治療結果を Table 1 に、また BRL 28500 の投与前後の臨床検査成績を Table 2 に示した。

臨床効果は有効3例、やや有効1例、判定不能1例であり、細菌学的には *Serratia* を1例で分離したが、投与終了後消失した。判定不能の1例ではマイコプラズマ CF 抗体および寒冷凝集反応の上昇を認めた。

以下個々の症例について経過の概要を記載する。

症例 1 75 歳，男，気管支肺炎

1 週前より呼吸苦，咳嗽，喀痰，食欲不振を訴えて入院。肺気腫の基礎疾患を有し，左上葉に浸潤影を認め，喀痰より *Serratia* を分離した。BRL 28500 3.2g 1 日

Table 1 Clinical results with BRL 28500

Case No.	Name	Age & Sex	Diagnosis	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Isolated bacteria	Bacterial effect	Clinical effect	Side effect	Note
1	J.K.	75 M	Bronchopneumonia	6.4 (3.2×2)	10	<i>Serratia</i>	Eradicated	Fair	(-)	(-)
2	K.H.	37 M	Bronchopneumonia	6.4 (3.2×2)	7	Normal flora	Unknown	Good	GOT↑ GPT↑	(-)
3	S.K.	69 M	Bronchopneumonia	6.4 (3.2×2)	20	Normal flora	Unknown	Good	(-)	(-)
4	T.S.	47 M	Bronchopneumonia	6.4 (3.2×2)	5	Normal flora	Unknown	Good	(-)	(-)
5	S.Y.	30 M	Mycoplasma pneumonia	6.4 (3.2×2)	12	Normal flora	Unknown	Undetermined	(-)	Mycoplasma antibody(CF) 20/80X

Table 2 Laboratory findings

Case No.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT	GPT	Al-P	T. Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	BSG (1hr)	
1	B	480	15.0	46.8	7,700	27.5	21	11	150	0.8	12	1.3	17
	A	494	14.5	45.6	7,200	48.0	23	17	209	0.9	18	1.4	5
2	B	443	13.4	39.9	15,600		12	14	213	0.6	14	1.2	92
	A	489	14.6	43.3	5,800		64	118	217	0.4	10	1.1	42
3	B	360	11.6	35.1	12,200	56.0	32	52	150		12	1.1	149
	A				(6,100)	(55.1)	29	28	136		8	1.1	57
4	B	582	15.2	48.2	7,200	25.2	16	10	174	0.8	16	1.3	50
	A	606	15.6	48.0	4,200	22.6	15	13	181	0.6	16	1.3	34
5	B	489	14.9	43.6	4,200	15.0	43	35	203	0.6	10	1.4	58
	A	495	14.3	43.1	4,300	27.6	25	23	210	0.4	8	1.3	10

B: Before A: After ( ): During administration

2回の点滴により3日目で下熱し、4日目には呼吸苦、食欲不振、喀痰の減少を認めて10日間で終了した。喀痰中の *Serratia* は消失した。

症例 2 37歳, 男, 気管支肺炎

2~3日来的高熱, 咳嗽を訴えて入院。左下葉の浸潤影を認め、白血球数 15,600, 血沈1時間値 92 mm。BRL 28500 3.2g 朝夕2回, 1週間の投与により自覚症状消失し、胸部X線像の改善、白血球数 5,800, 血沈1時間値 42 mm と減少を示したが GOT 12単位から 64単位, GPT 14単位から 118単位と上昇を認めた。

症例 3 69歳, 男, 気管支肺炎

数日来的発熱, 咳嗽を訴えて入院。右下葉の浸潤影を認め、白血球数 12,200, 血沈1時間値 149 mm。BRL 28500 3.2g 朝夕2回の投与により速やかに下熱したが、咳嗽の軽減に1週間を要し、胸部陰影の改善に20日間を要した。

症例 4 47歳, 男, 気管支肺炎

8日前より咳嗽, 発熱, 胸痛あり入院。糖尿病を合併し、左上野, 右中野に浸潤影を認め CRP 5+, 血沈1時間値 50 mm。BRL 28500 3.2g 朝夕2回の投与5日間で胸部X線所見改善し、CRP +, 血沈1時間値 34 mm となった。

症例 5 30歳, 男, マイコプラズマ肺炎

5日前より悪寒, 発熱, 咳嗽を訴えて入院。胸部X線左下野に浸潤影を認め CRP 3+, 血沈1時間値 58 mm, 白血球数 4,200。BRL 28500 3.2g 朝夕2回の投与により6日目で下熱, 咳嗽の軽減を認めた。12日間で投与を終了したが、入院2週目のマイコプラズマ CF 抗体 20,480倍, 寒冷凝集反応 128倍と上昇を示した。よってその効果判定は不能とした。

以上気管支肺炎4例中3例に有効, 1例にやや有効で

あり, 5例のうち副作用と思われる症状を訴えた症例はなく, 1例で GOT, GPT の上昇という臨床検査値の異常がみられた。

### III. 考按と結論

BRL 28500 は CVA と TIPC を 1:15 の割合で配合した配合剤で、 $\beta$ -lactamase と CVA が不可逆的に結合してその働きを阻害するため、 $\beta$ -lactamase 産生菌に対してもその効果が期待される。

本院の臨床分離菌で  $\beta$ -lactamase を産生する *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *S. aureus* の6菌種について BRL 28500, TIPC, PIPC の MIC について測定し抗菌力を検討した。グラム陰性菌のうち *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* の3菌種については BRL 28500 は明らかに優れた感受性を示し、MIC の低下がみられ配合の効果が認められた。しかし *P. aeruginosa*, *C. freundii* については明らかな MIC の低下が得られなかった。またグラム陽性菌の *S. aureus* については例数が少ないが MIC の低下がみられた。このことは  $\beta$ -lactamase に対する CVA の阻害作用が必ずしも一様ではないことを示している。

臨床成績では呼吸器感染症5例に使用し、マイコプラズマ肺炎1例を除く気管支肺炎3例に有効であり、マイコプラズマ肺炎例でもその罹病期間が著しく短縮された。副作用としては自覚されるものなく、臨床検査成績で1例に GOT, GPT の軽度上昇がみられた。BRL 28500 は TIPC 耐性菌にも有効である場合もあり、安全性も高く有用な薬剤であると考えられる。

### 文 献

- 1) ROLINSON, G. N.: Naturally-Occurring  $\beta$ -lactamase Inhibitors with Antibacterial Activity. *J. Antibiotics* 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
- 3) VAN LANDUYT, H. W.; B. DENOLF & A. LAMBERT: Comparative Activity of Ticarcillin and Ticarcillin Plus Clavulanic Acid Against  $\beta$ -lactamase-Producing Clinical Isolates. Proceedings of the 12 th international congress of Chemotherapy 1 : 767~770, 1981
- 4) PAISLEY, J. W. & J. A. WASHINGTON II : Combined Activity of Clavulanic Acid and Ticarcillin Against Ticarcillin-Resistant, Gram-Negative Bacilli. Antimicrob. Agents Chemother. 14 : 224~227, 1978
- 5) 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
- 6) 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

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

HISASHI TAKIZUKA, AKINOBU OKAZAKI, YUMIKO MURAYAMA,  
MASATO NAKANO, MIEKO KAWAI and MASATAKA KATSU  
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

BRL 28500, a preparation containing 3 g of ticarcillin and 200 mg of clavulanic acid was studied fundamentally and clinically.

A study of its antimicrobial activity in terms of MICs showed BRL 28500 to be active against the  $\beta$ -lactamase producing clinically isolated bacteria, showing higher activity than ticarcillin and piperacillin against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* and *S. aureus*.

Five patients with pulmonary infection were treated with BRL 28500 at a daily dose of 6.4 g for 5-20 days. Clinical responses were good in three cases with bacterial pneumonia and indetermined in a case with mycoplasma pneumonia. As for side effect, elevation of both GOT and GPT was observed in one case.