

呼吸器感染症に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床効果の検討

高村 研二・高村 光子・吉田 雅彦・小林 宏行

杏林大学医学部第一内科

呼吸器感染症 10 例（肺炎 5 例，気管支肺炎 2 例，嚥下性肺炎 2 例，慢性気管支炎 1 例）に BRL 28500 6.4 g/day を 1～12 日にわたって点滴静注し，その臨床効果を検討した。

その結果，著効 1 例，有効 5 例，やや有効 1 例，無効 2 例，不明 1 例の臨床成績が示され，有効以上の有効率は約 67% であった。

副作用および検査値の異常として 1 例に発熱，発疹，GOT，GPT の上昇が認められ中止のやむなきにいった以外，副作用および検査値異常は示されなかった。

BRL 28500 は Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) を 1:15 の割合に配合した注射用抗生剤であり，本邦外でも Timentin として検討されているようである。

CVA は *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 から分離された oxazolidine 環をもつ β -lactam で，それ自身の抗菌力は弱い，細菌が産生する β -lactamase に不可逆的に結合し，その酵素活性を抑制する²⁾。

TIPC はカルベニシリンの類似体で，その抗菌力もカルベニシリンとはほぼ同様であるが，髄膜炎菌，インフルエンザ菌への抗菌力は強く，緑膿菌に対してもカルベニシリンよりすぐれている³⁾。

また TIPC は CVA の阻害作用の弱いセファロスポリナーゼ型の β -lactamase には安定であるが，CVA の阻害作用の強いペニシリンナーゼ型の β -lactamase には加水分解を受けやすい。

これらのことから TIPC と CVA の配合剤である BRL 28500 は β -lactamase に安定となり，より広範な抗菌力が期待される。

今回，著者らは呼吸器感染症に対して本剤を使用する機会をえたのでその成績を報告する。

I. 対象および方法

対象：昭和 59 年 1 月より昭和 59 年 11 月までに当科を受診した 27～85 歳までの活動性呼吸器感染症を有する入院患者 10 例を対象とした。

その内訳は肺炎 5 例，嚥下性肺炎 2 例，気管支肺炎 2 例，慢性気管支炎 1 例である (Table 1)。

投与方法：ペニシリン系薬剤およびセフェム系薬剤に対するアレルギーが明確な症例は除外した。

また薬剤の使用にさきだち患者の同意をえた。

投与法は 1 日 2 回，各 3.2 g を朝夕，主として生理食

塩液 100 ml に溶解し 30 分で注入した。

各症例での投与方法の詳細は Table 1 に示した。

臨床効果判定：原則として本剤使用前後における喀痰中の細菌検査，胸部レ線像，末梢血所見，および臨床症状を観察した。

成績の判定は本剤使用終了時にこれらを行った。

臨床症状，所見の評価にあたっては，特に体温，喀痰量とその性状，白血球数，CRP を観察した。

喀痰量は 1 日 10 ml 以上を \pm ，10 ml 以下を $+$ ，さらに減少し個数で数えられるものを \pm とした。

また胸部レ線像は，本剤使用前の異常陰影のひろがり比べ，I がその 90% 以上が消失，II がそれ以下の改善，III が不変，IV を悪化とした。

これらの臨床症状，検査成績の推移を考慮して以下の基準に基づいて判定した。

著効：7 日以内に上記臨床症状の消失，検査成績の改善傾向を認め，かつ起因菌の消失を認めたもの。

有効：7 日以内に上記臨床症状および検査成績の改善傾向を認め，かつ起因菌の消失，または著明な減少を認めたもの。

やや有効：上記臨床症状，検査成績，および起因菌の消長のいずれかに改善傾向が認められたもの。

無効：投与全経過にわたり臨床症状，検査成績等に改善の示されなかったもの。

II. 成績

成績は一括して Table 1, 2 に示した。

細菌学的有効性は，起因菌の検出された症例ではいずれも除菌された (100%，5/5) が，1 症例で菌交代がみとめられた。

起因菌として分離された個々の菌は，*H. influenzae* 1 例，*K. pneumoniae* 2 例，*S. aureus* 1 例，*S. marces-*

Table 1 RTI treated with BRL 28500

Cases	Diagnosis (Underlying diseases)	Isolated organisms	Dosis (g×times×days)	Symptoms and Lab. findings				Effect	Side effect Remarks
				X-ray	Fever	Sputum	WBC		
1	H. I. 85.M Pneumonia Pleuritis	N.F. ↓ N.F.	3.2×2×7	III	39.1 ↓ 38.6	± ↓ ±	6,100 ↓ 7,100	2+ ↓ 2+	(-)
2	M.H. 73.M Pneumonia Pleuritis (Old thc.)	N.F. ↓ N.F.	3.2×2×11	I	37.2 ↓ 38.0	+ ↓ +	11,700 ↓ 10,800	6+ ↓ 6+	(-)
3	E.K. 71.F Pneumonia	<i>K. pneumoniae</i> ↓ N.F.	3.2×2×12	I	38.7 ↓ 36.3	+ ↓ ±	14,800 ↓ 5,400	6+ ↓ 1+	(-)
4	H.S. 27.M Pneumonia	<i>H. influenzae</i> ↓ N.F.	3.2×2×7	I	37.8 ↓ 36.8	+ ↓ ±	9,800 ↓ 6,200	3+ ↓ 1+	(-)
5	T.T. 34.M Pneumonia	N.F. ↓ N.F.	3.2×2×7	I	38.5 ↓ 36.2	+ ↓ ±	9,400 ↓ 8,100	5+ ↓ 2+	(-)
6	Y.S. 52.M Aspiration pneumonia (Cerebral infarction)	<i>S. marcescens</i> ↓ N.F.	3.2×2×8	I	39.7 ↓ 37.4	± ↓ ±	14,800 ↓ 8,300	3+ ↓ 1+	(-)
7	K.K. 49.F Aspiration pneumonia (L.K.)	<i>S. aureus</i> ↓ N.F.	3.2×2×12	I	38.0 ↓ 36.4	+ ↓ ±	12,500 ↓ 7,400	6+ ↓ 1+	(-)
8	K.S. 52.M Bronchopneumonia (Asthma bronchiale)	N.F. ↓ N.F.	3.2×2×1	I	37.2 ↓ 39.2	+ ↓ +	7,600 ↓ 7,100	2+ ↓ 2+	Pyrexia Rash GOT, GPT ↑
9	M.H. 68.M Bronchopneumonia (Chr. emphysema)	N.F. ↓ N.F.	3.2×2×11	II	37.0 ↓ 37.2	+ ↓ -	12,400 ↓ 12,500	1+ ↓ 1+	(-)
10	O. I. 56.M Chronic bronchitis (Old thc.) (Chr. emphysema)	<i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>S. marcescens</i>	3.2×2×11 ;	I	38.5 ↓ 37.5	+ ↓ ±	10,300 ↓ 7,300	4+ ↓ 2+	(-)

Table 2 Laboratory findings

Case No.	Before After	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Eos (%)	PLT ($\times 10^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	Bilirubin (mg/dl)			BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)		
										Dir.	Ind.	Tot.			Na	K	Cl
1	B	462	14.5	43	1	32	6	1	8.2	0.5	0.4	0.9	1.2	142	3.9	103	
	A	436	14.2	41	1	27	7	3	9.6	0.6	0.3	0.9	1.4	143	4.3	100	
2	B	389	10.9	38	0	42.8	6	3	50*	0.4	0.3	0.7	1.2	143	4.6	99	
	A	359	10.0	34	0.5	39.8	5	1	52*	0.2	0.2	0.4	1.1	143	4.0	103	
3	B	376	11.8	36	0	42	17	9	7.3	0.2	0.2	0.4	0.8	140	4.6	101	
	A	323	10.4	37	2	35	12	8	8.2	0.2	0.4	0.6	0.8	141	3.5	98	
4	B	472	15.4	42	4	32	16	8	7.2	0.2	0.2	0.4	1.1	142	4.7	103	
	A	494	14.2	41	4	33	15	9	8.6	0.3	0.2	0.5	1.2	145	4.8	104	
5	B	465	14.1	42	0	32	15	12	5.2	0.2	0.2	0.4	0.9	142	4.7	103	
	A	464	14.7	46	4	27	16	14	9.2	0.4	0.1	0.5	1.2	145	4.2	102	
6	B	423	11.0	36	2	16.1	30	13	12.8	0.6	0.1	0.7	1.1	140	4.1	107	
	A	466	9.8	34	1	20.0	22	9	12.2	0.5	0.1	0.6	1.0	142	4.2	108	
7	B	449	13.9	41	0	32	16	4	14.6	0.3	0.1	0.4	0.8	146	3.6	111	
	A	428	13.2	40	0	22	17	6	13.0	0.4	0.0	0.4	0.8	147	3.5	99	
8	B	486	14.0	40.7	0	21.8	26	27	8			0.4	0.9	135	3.5	98	
	A	498	14.7	43.7	0	27.4	45	33	12			0.2	0.8	142	3.7	101	
9	B	479	14.9	46	0	32.8	18	15	4.7	0.2	0.2	0.4	0.9	140	3.9	99	
	A	487	14.8	46	0.5	44	18	15	5.5	0.3	0.1	0.4	0.9	136	4.5	98	
10	B	421	10.4	33.2	1	35	16	12	18.1	0.1	0.3	0.4	0.6	133	3.9	94	
	A	468	11.3	38.6	4	48.8	16	9	16.6	0.2	0.1	0.3	0.7	138	3.4	98	

* Normal range 40~200(mU)

cens 1例であった。

S. marcescens が検出された嚥下性肺炎症例は本剤使用前に PIPC 4g/day が投与されており、一時軽快が認められたが再度発熱が示され、*S. marcescens* 数コロニーが検出され菌交代が推測された症例であり、これに対し加療がなされた。

臨床的疾患別有効率では有効以上の症例として、各種肺炎では 62.5% (5/8) が示され、とくに基礎疾患として、それぞれ脳梗塞、肺癌を有する嚥下性肺炎 2 症例に有効性が示されたことが注目された。

このほか慢性気管支炎 1 例に有効で、有効性を検討できた全 9 例での有効率は 66.7% (6/9) であった。

副作用は 1 例でのみ示された。

本症は基礎疾患として気管支喘息を有する気管支肺炎症例で、以前の検討で CTM に対する皮内反応陽性 (12×15mm) であったが、他のセフェム系抗生剤使用にてアレルギー反応が示されていず、セフェム系抗生剤に対するアレルギー不明確と判断され、本剤の皮内反応も陰性であり、本剤が使用された。

しかし本剤の投与 2 回後、発熱、皮疹が出現し、肝機能障害も認められたため中止のやむなきに至った。

今回検討された範囲ではこのほかに、臨床所見、および検査成績上異常を示した症例は認められなかった。

III. 考 案

先にも述べたように、本剤は β -lactamase 阻害剤である CVA と TIPC を 1:15 に含有する製剤で、両者の生体内での相互協力作用を期待して投与される薬剤である。

この点に関し、本剤の呼吸器感染症に対する問題点として CVA および TIPC が病巣肺組織、および気管分泌物中へ、至適濃度で到達できうるか否かが考えられよう。

著者らの Sulbactam-CPZ 製剤における検討では、肺洗浄液中への Sulbactam 移行度が小さく、移行が認められた場合は血痰症例であることが明らかにされている⁴⁾。

本邦における本剤に対する検討では、DPB 症例では喀痰への CVA 移行が非常に小さく、Bronchiectasis 症例では喀痰への移行が観察され^{5,6)}、国外では肺炎、慢性

気管支炎、気管支拡張症で喀痰への CVA 移行が示されている⁷⁾。

これらの成績の解釈にあたっては症例による特異性か、血液混入などの可能性、さらに炎症時の blood bronchus barrier が炎症時に破られるとの観点⁸⁾もあり、炎症の消長との関連において今後検討する必要がある。

また、今回 β -lactamase 活性は測定されず症例も少ないが、起因菌として検出された *K. pneumoniae* 2 例、*S. aureus* 1 例、*S. marcescens* 1 例がいずれも除菌されたことは CVA と TIPC 配合の有効性を示唆するとも推されるが、その詳細については今後の検討にまきたい。

文 献

- 1) FILE, T. M. Jr.; J. S. TAN, S. J. SALSTROM, L. A. JOHNSON & G. F. DOUGLAS: Timentin versus piperacillin or moxalactam in the therapy of acute bacterial infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Vol. 26: 310~313, 1984
- 2) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Vol. 11: 852~857, 1977
- 3) SUTHERLAND, R.; J. BURNETT & N. ROLINSON: α -Carboxy-3-Thienylmethylpenicillin (BRL 2288). A new semisynthetic penicillin: *in vitro* evaluation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1970: 390~395, 1971
- 4) 第 30 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II Sulbactam/Cefoperazone 抄録集, p. 90, 1982
- 5) BRL 28500 第 2 回研究会記録集: 29~30
- 6) BRL 28500 最終研究会記録集: 27
- 7) BROGDEN, R. N.; A. CARMINE, R. C. HEEL, P. A. MORLEY, T. M. SPEIGHT & G. S. AVERY: Amoxycillin/Clavulanic acid: A review of its antibacterial activity. *Pharmacokinetics and Therapeutic use: Drugs* 22: 337~362, 1981
- 8) HALPRIN, G. M. & S. M. MCMAHON: Cephalixin concentrations in sputum during acute respiratory infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 3: 703~707, 1973

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

KENJI TAKAMURA, MITSUKO TAKAMURA, MASAHIKO YOSHIDA and HIROYUKI KOBAYASHI

The first department of the internal medicine, school of medicine, Kyorin university

BRL 28500 (clavulanic acid-ticarcillin) was studied for its clinical efficacy in 5 cases with pneumonia, 2 cases with aspiration pneumonia, 2 cases with bronchopneumonia and 1 case of chronic bronchitis.

The therapeutic responses were excellent in 1 case, good in 5 cases, fair in 1 case and poor in 2 cases.

One case is unsuitable for the evaluation of the efficacy of the drug.

The rate of efficacy was estimated approximately 67%.

As for side effects associated with the drug, fever, skin rash and slight elevation of s-GOT and s-GPT were noted in 1 case.