

## 血液疾患における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の治療効果

外山 圭助・岡本真一郎

慶應義塾大学医学部内科

内田 博・安藤泰彦

慶應義塾大学医学部中央検査部

血液疾患に伴う感染症患者に対し BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) を使用し、その臨床効果について検討を加えた。感染症の内訳は、敗血症疑い 2 例、肺炎 2 例、蜂窩織炎 1 例の 5 例である。BRL 28500 は、3.2 g を 1 時間かけて点滴静注し、症状に応じて 6 時間毎に 4~10 日間投与した。

BRL 28500 は、敗血症疑いの 2 例では、1 例で完全下熱が得られ有効であったが、他の 1 例では臨床効果は不明であった。また、肺炎あるいは敗血症疑い合併の 2 例、蜂窩織炎の 1 例では、BRL 28500 は無効であった。BRL 28500 によると思われる副作用、検査値の異常は認められなかった。

各種造血器疾患では、原病および強力な化学療法等の加療により、感染防禦機能が著明に減弱し重篤な感染症を合併しやすい<sup>1,2)</sup>。このような重篤な感染症の治療が、造血器疾患の予後を左右する重要な要因である事は明らかである。

我々は、このような血液疾患 2 次感染症に対し、Ticarcillin と  $\beta$ -lactamase 阻害剤 clavulanic acid の合剤である BRL 28500 を使用し、臨床効果につき検討を加えたので、結果を報告する。

### I. 対象ならびに方法

#### 1. 対象

昭和 59 年 7 月より 11 月にかけて 3 例の急性白血病、1 例の再生不良性貧血、1 例の Hemopoietic dysplasia の治療経過中に併発した感染症 5 例を対象とした。感染症の内容は、敗血症疑い 2 例、肺炎あるいは敗血症疑い合併 2 例、蜂窩織炎 1 例の 5 例である。

#### 2. 投与方法

BRL 28500 は、感染症が疑われた時点で、種々の培養を行い、直ちに投与を開始した。投与方法は、BRL 28500 3.2 g を生理的食塩水 100 ml に溶解し、1 時間、点滴静注とし、症状に応じて、6 時間毎に 4~10 日間投与した。1 例の感染症に関しては Tobramycin (TOB) との併用投与を行った。

#### 3. 効果判定

本剤投与前後において原因菌の明らかな場合には、原因菌の消失と完全下熱を認めた場合、原因菌が不明であっても完全下熱が認められ、臨床症状の急激な改善が認められた場合を有効 (Good response) と判定し、なんら

感染症状の改善傾向が認められなかったか、増悪した場合を無効 (Poor response) と判定した。また、他抗生物質を併用投与している場合には、併用にて臨床効果を判定した。

### II. 結果

BRL 28500 投与例を Table 1 に示した。敗血症疑いの 2 例では、再生不良性貧血の 1 例で完全下熱が得られ有効であった。急性白血病の 1 例では本剤使用 3 日間で下熱せず、4 日目に TOB 併用と同時に下熱したので、いずれの効果とも判定し難く、判定より除外した。

肺炎の症例 4 は、喀痰より *Klebsiella* が分離され、本剤使用にて消失している。しかし、胸部 X 線所見に変化なく、下熱も認められず、敗血症の合併も考えられ無効と判定した。

もう 1 例 (症例 5) は胸部 X 線所見に陰影あるも、肺炎の原因菌が明らかでなく、かつ、敗血症合併の疑いもあった。胸部 X 線所見に変化なく、他剤に変更後下熱しているので、やはり無効と判定した。蜂窩織炎の 1 例では、病巣より  $\beta$ -lactamase 産生 *S. aureus* を検出し BRL 28500 の投与を開始した。しかし、drainage にて局所所見は改善したが、菌の消失が認められず無効と判定した。

臨床症状、検査所見 (末梢血、GOT、GPT、Al-P、T. Bil、BUN、Cr) について BRL 28500 の副作用を検討した。結果を Table 2 に示した。全例で末梢血検査所見の変動が認められ、症例 2 で GOT、GPT、Al-P 値の変動が認められたが、いずれも輸血、原病による影響とみなす方が妥当と考えられ、BRL 28500 によると考えら

Table 1 Clinical results of BRL 28500 (drip infusion)

No.	Case	Age	Sex	Infection	Underlying disease	Granulocyte (/μl)	Organism isolated	Treatment		Clinical effect	Side effect
								Dose g×/day	Duration (day)		
1	T.T.	49	M	Septicemia(?)	Acute leukemia	3,612	— (blood)	3.2×4	7	Undetermined*1	—
2	Y.A.	57	M	Septicemia(?)	Aplastic anemia	416	— (blood)	3.2×4	6	Good	—
3	S.H.	40	M	Cellulitis	Hemopoietic dysplasia	1,738	<i>S. aureus</i> (pus)	3.2×4	10	Poor	—
4	T.O.	58	M	Pneumoniae and/or Septicemia(?)	Acute leukemia	1,363	<i>Klebsiella</i> (sputa) (blood)	3.2×4	5	Poor	—
5	G.I.	38	M	Pneumoniae and/or Septicemia(?)	Acute leukemia	9	— (blood)	3.2×4	4	Poor	—

\*1 Combined with TOB

Table 2 Laboratory findings before and after treatment with BRL 28500

Case No.		RBC (×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Pt (×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (I.U.)	T.Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	370	12.2	36.4	4,200	19.3	50	97	152	0.5	13.2	1.0
	A	336	11.2	33.7	5,200	21.6	15	59	179	0.4	6.9	1.0
2	B	150	4.8	14.1	1,300	0.6	100	136	422	0.7	8.2	0.9
	A	97	3.3	9.3	1,400	0.8	143	160	468	0.6	7.0	0.7
3	B	177	5.2	14.9	2,200	0.4	21	58	105	0.5	17.3	1.2
	A	148	4.2	12.9	1,700	0.6	20	37	123	0.5	15.1	1.2
4	B	256	8.5	25.2	2,900	2.3	10	18	166	1.0	17.8	0.8
	A	232	7.4	22.2	2,600	2.1	11	7	167	0.7	16.7	1.0
5	B	274	8.3	25.2	900	1.2	120	287	238	1.9	11.3	1.0
	A	239	7.3	21.4	600	1.6	11	16	166	0.6	5.0	1.1

B: Before, A: After

れる副作用は認められなかった。

### III. 考 按

急性白血病や再生不良性貧血経過中に遭遇する著しい好中球減少状態においては、かつてはグラム陰性桿菌群による感染症が好発しやすく、さらに最近では陽性菌感染も増加しつつある<sup>3)</sup>。また種々の抗生物質に耐性となったグラム陰性桿菌の増加が指摘され<sup>4,5)</sup>、このような感染症の治療を更に困難なものとしている。Ticarcillin と clavulanic acid の合剤である BRL 28500 は、Ticarcillin 耐性のグラム陰性桿菌に有効なことが報告され<sup>6)</sup>、β-lactamase 産生をその耐性機序とするグラム陰性桿菌による種々の感染症に対する臨床効果が期待される。

著しい好中球減少状態でのグラム陰性桿菌感染症に対

しては、通常アミノ配糖体系抗生物質とβラクタム系抗生物質の併用投与にて相乗効果を利用し治療を行うのがよいとされている<sup>7)</sup>。しかし、原因菌は明らかでなかったが、著しい好中球減少状態にて発熱し、敗血症が強く疑われた症例2では、BRL 28500 単独投与で完全下熱が得られた。このことは、このような感染症に対する BRL 28500 の有用性をある程度示唆するものと考えられる。

一方、グラム陰性菌による感染症ではないが、著しい好中球減少状態で蜂窩織炎を併発しβ-lactamase 産生 *S. aureus* を検出した症例3に対しては、BRL 28500 は全く無効であった。

いずれにせよ、今回は症例数が少なく、その大部分で

原因菌が明らかとなっていないことより、BRL 28500 の血液疾患に伴う感染症に対する臨床効果については、更に症例を重ねて検討する必要があると考えられた。

文 献

- 1) ARMSTRONG, D.: Infections in patients with neoplastic disease. In: VERHOEF J. P. K. PETERSON, P. G. QUIE eds. Infections in the immunocompromised host-pathogenesis, prevention and therapy. Amsterdam: Elsevier/North-Holland; 129~158, 1980
- 2) PIZZO, P. A.; K. J. ROBICHAUD, R. WESLEY & J. R. COOMERS: Fever in the pediatric and young adult patients with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine (Baltimore)*; 61: 153~165, 1982
- 3) 外山圭助, 他: 血液疾患に合併する感染症に対する Cefmenoxime, Aminoglycoside 併用療法。 *Chemotherapy* 33: 704~711, 1985
- 4) MITSUHASHI, S. & H. KAWAB.: Aminoglycoside antibiotics resistance in bacteria. In: WELTON, A., NEU, H. C. ed *The aminoglycosides*, New York, Harce/Decker: 97~124, 1982
- 5) RICHMOND, M. H. & R. B. SYKES: The  $\beta$ -lactamases of gram-negative bacteria and their possible physiological role. *Adv. Microb. Physiol.* 9: 31~88, 1973
- 6) PAISLEY J. W. & J. A. WASHINGTON II: Combined Activity of clavulanic acid and ticarcillin against ticarcillin-resistant, gram-negative bacilli. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 14: 224~227, 1978
- 7) WADE, J. C.; S. C. SCHIMPF, K. A. NEWMAN, C. L. FORTUER, H. C. STANDIFORD & P. H. WIERNIK: Piperacillin or ticarcillin plus amikacin. A double-blind prospective comparison of empiric antibiotic therapy for febrile granulocytopenic cancer patient. *Am. J. Med.* 71: 983~990, 1981

## TREATMENT OF BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) FOR INFECTIONS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL DISEASES

KEISUKE TOYAMA and SHINICHIRO OKAMOTO

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

HIROSHI UCHIDA and YASUHIKO ANDO

Central Laboratory, Keio University Hospital, Tokyo, Japan

BRL 28500, ticarcillin combined with clavulanic acid, was evaluated clinically for infections in 5 patients with hematological diseases. BRL 28500 was administered by one-hour drip intravenous infusion at a daily dose of 12.8g for 4 to 10 days. Duration of BRL 28500 therapy was determined according to the patient's condition. Five cases consisted of 2 cases with possible septicemia, 2 cases with pneumonia and/or possible septicemia and one with cellulitis. The clinical response to BRL 28500 therapy of possible septicemia was good in one case, but all other cases did not respond to BRL 28500. No significant side effect was observed after the administration of BRL 28500.