

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

前野秀夫・工藤英俊・渡辺一功・池本秀雄

順天堂大学医学部内科学教室

1) 基礎的検討として3例の患者で BRL 28500 を 3.2g 投与後に経時的に Ticarcillin (TIPC), Clavulanic acid (CVA) の血清中および喀痰中濃度を測定し, TIPC 3.0g 単独投与の場合との比較検討を行った。TIPC 3.0g 投与後の平均血清中濃度の推移は, 1時間後 171.3 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後 65.5 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後 11.5 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後 3.40 $\mu\text{g/ml}$, 8時間後 1.50 $\mu\text{g/ml}$, BRL 28500 3.2g 投与後の TIPC の血清中濃度は1時間後 177.0 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後 60.0 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後 10.9 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後 2.08 $\mu\text{g/ml}$, 8時間後 2.65 $\mu\text{g/ml}$ で TIPC, BRL 28500 共にほぼ同様の結果であった。平均喀痰中濃度の推移は TIPC 3.0g 単独投与では投与後 0~2時間で 0.66 $\mu\text{g/g}$, 2~4時間で 2.33 $\mu\text{g/g}$, 4~6時間で 1.84 $\mu\text{g/g}$, 6~8時間で 1.36 $\mu\text{g/g}$, BRL 28500 3.2g 投与の場合の TIPC 濃度は投与後 0~2時間で 0.55 $\mu\text{g/g}$, 2~4時間で 2.96 $\mu\text{g/g}$, 4~6時間で 1.74 $\mu\text{g/g}$, 6~8時間で 0.56 $\mu\text{g/g}$ で, TIPC 単独投与と BRL 28500 投与との間で有意差は認められなかった。

2) 臨床的検討はびまん性汎細気管支炎2例, 慢性気管支炎1例, 気管支拡張症2例, 肺化膿症1例の計6例に使用, 著効1例, 有効2例, やや有効2例, 無効1例であった。

副作用としては1例に肝機能障害を認めたが一過性のもので投与中止により改善した。

BRL 28500 の呼吸器感染症に対する有用性を確認するために, 3例の患者に 3.2g 投与後, 経時的に Ticarcillin (TIPC), Clavulanic acid (CVA) の血清中および喀痰中濃度を測定し, TIPC 3.0g 単独投与の場合との比較検討を行った。また, 昭和59年1月から昭和60年7月まで上記3例を含めた6例の呼吸器感染症患者に BRL 28500 (3.2g/day 1例, 6.4g/day 5例) を投与し, 臨床効果も併せて検討した。

I. 対象と方法

1) 血清中・喀痰中濃度

BRL 28500 の臨床効果と併せて, 症例1, 2, 3の3例について, TIPC 単独投与後の TIPC 血清中および喀痰中濃度と BRL 28500 投与後の TIPC, CVA の血清中および喀痰中濃度を経時的に測定した (Table 1~4)。

TIPC, CVA の濃度測定に際しては, TIPC 単独投与の場合と移行濃度の比較を行うために, 基礎的検討として BRL 28500 治験開始2日前に TIPC 3.0g を朝9時から60分間で点滴静注し, TIPC 投与開始から48時間後に BRL 28500 3.2g を同一条件で投与, 共に点滴開始時から1, 2, 4, 6, 8時間後に採血すると共に, 点滴開始時から2時間毎に8時間後まで採痰した全量について TIPC, CVA の血清中および喀痰中濃度を測定した。

濃度測定は, TIPC の場合, 試験菌として *P. aeruginosa* NCTC 10701 を用い, CVA の場合は試験菌として

K. pneumoniae ATCC 29665 を用い, 共に平板カップ法による Bioassay¹⁾ にて行った。

2) 臨床効果

対象は, びまん性汎細気管支炎2例 (症例1 59歳・M, 症例2 41歳・M), 気管支拡張症2例 (症例3 44歳・F, 症例4 68歳・M), 肺化膿症1例 (症例5 46歳・M), 慢性気管支炎1例 (症例6 75歳・F) の計6例。起炎菌は, *P. aeruginosa* 4例, *H. influenzae* 1例, *Peptococcus* sp. + *B. melaninogenicus* 1例, BRL

Table 1. Serum concentration of TIPC after TIPC D.I. 3.0g (1hr, n=3)

($\mu\text{g/ml}$)

Hours	1	2	4	6	8
Cases Name					
1 M.T.	105.34	47.55	7.62	1.76	0.90
2 H.M.	176.75	85.96	18.01	6.06	2.09
3 T.T.	231.65	63.01	8.85	2.37	0.78
Mean (\pm S.D.)	171.25 (63.33)	65.51 (19.33)	11.49 (5.68)	3.40 (2.33)	1.50 (0.84)

Table 2 Serum concentration of TIPC and CVA after BRL28500 D.I. 3.2g (1hr., n=3)

Cases Name	Hours Drug	($\mu\text{g/ml}$)				
		1	2	4	6	8
1 M.T.	TIPC	148.81	38.99	6.35	1.78	0.92
	CVA	7.32	1.90	0.34	0.09	<0.08
2 H.M.	TIPC	191.57	75.03	17.12	2.17	4.29
	CVA	4.00	1.54	0.34	<0.08	<0.08
3 T.T.	TIPC	190.48	65.89	9.10	2.29	<0.78
	CVA	9.05	3.51	1.27	1.19	0.69
Mean (\pm S.D.)	TIPC	176.95 (24.38)	59.97 (18.74)	10.86 (5.60)	2.08 (0.27)	2.65 (2.38)
	CVA	6.79 (2.57)	2.32 (1.05)	0.65 (0.54)	0.64 (0.78)	0.69

Table 3 Sputum concentration of TIPC after TIPC D.I. 3.0g (1hr., n=3)

Cases Name	Hours	($\mu\text{g/g}$)			
		0-2	2-4	4-6	6-8
1 M.T.		N.D.	1.40	1.31	1.04
2 H.M.		1.98	4.76	3.16	1.98
3 T.T.		N.D.	0.83	1.06	1.05
Mean (\pm S.D.)		0.66 (1.14)	2.33 (2.12)	1.84 (1.15)	1.36 (0.54)

N.D.: Not detectable

28500 投与量は、症例6のみ 1.6g \times 2/day で、他は全て 3.2g \times 2/day であった (Table 5-6)。

臨床効果の判定は、(1) 菌の消失、(2) 咳、痰、息切れ等の自覚症状の改善、(3) 白血球数、血沈、CRP、胸部レ線の検査所見の改善、上記3点のうち全てを満たすものを著効、2点を満たすものを有効、1点のみのものをやや有効、全てに該当しないものを無効とした。

II. 成績

1) 血清中・喀痰中濃度 (Table 1~Table 4)

TIPC 3.0g 単独および BRL 28500 3.2g 投与後の TIPC の平均血清中濃度 (<0.78 $\mu\text{g/ml}$ を欠測値として算出) の推移は、TIPC 単独投与の場合は、1時間後 171.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後 65.5 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後 11.5 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後 3.4 $\mu\text{g/ml}$ 、8時間後 1.5 $\mu\text{g/ml}$ で、BRL

Table 4 Sputum concentration of TIPC and CVA after BRL28500 D.I. 3.2g (1hr., n=3)

Cases Name	Hours Drug	($\mu\text{g/g}$)			
		0-2	2-4	4-6	6-8
1 M.T.	TIPC	N.D.	<0.78	0.98	0.89
	CVA	<0.08	<0.08	<0.08	<0.08
2 H.M.	TIPC	1.64	3.98	2.33	0.78
	CVA	<0.08	<0.08	<0.08	N.D.
3 T.T.	TIPC	N.D.	1.93	1.90	N.D.
	CVA	<0.08	0.12	0.26	0.13
Mean (\pm S.D.)	TIPC	0.55 (0.95)	2.96 (1.45)	1.74 (0.69)	0.56 (0.49)
	CVA	<0.08	0.12	0.26	0.07

N.D.: Not detectable

Table 5 Clinical results of BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$) or disc				β -lactamase		Treatment			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect	Remarks
				BRL 28500		TIPC		TIPC+CVA2*		Daily dose (g \times times)	Days	Total (g)				
				10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶							
1 M.T.	59 M	Diffuse panbronchiolitis (Paranasal sinusitis)	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>K. oxyloca</i> <i>E. cloacae</i>	ABPC(##)						3.2 \times 2	10	64.0 D.I.	Good	Replaced	-	
2 H.M.	42 M	Diffuse panbronchiolitis (Paranasal sinusitis)	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	200	100	200	50	200	50	3.2 \times 2	23	147.2 D.I.	Fair	Unchanged	-	TIPC 6.0g \times 6 days (Poor)
3 T.T.	44 F	Bronchiectasis (Paranasal sinusitis)	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>							3.2 \times 2	14	86.4 D.I.	Poor	Unchanged	-	
4 I.I.	68 M	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	400	200	200	400	200	200	3.2 \times 2	26	166.4 D.I.	Good	Unchanged	-	
5 N.H.	46 M	Pulmonary suppuration	<i>Peptococcus</i> sp. <i>B. melaninogenicus</i> ↓ Normal flora							3.2 \times 2	28	176.0 D.I.	Excellent	Eradicated	GOT ↑ (23→45→80 IU/L) GPT ↑ (13→34→83 IU/L)	
6 Y.S.	75 F	Chronic bronchitis (Pulmonary tuberculosis, Cor pulmonale)	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>							1.6 \times 2	14	44.8 D.I.	Fair	Unchanged	-	AMK 180mg \times 99 days (Poor)

* : MIC of TIPC in the presence of 2 $\mu\text{g/ml}$ CVA

Table 6 Laboratory finding of BRL 28500

Case No. Name	Hemanalysis													Liver function					S-Cr. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Stab. (%)	Seg. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Plate. ($\times 10^4$)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (KA-U)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)					
1 M.T.	B	516	14.6	45.2	6,800	0	1.0	66.0	13.0	53.0	30.0	3.0	21.0	26	54	7.7	0.5	8.0	0.70	150	4.80	108
	A	(477)	(13.8)	(41.7)	(10,500)	(1.0)	(3.0)	(62.0)	(2.5)	(59.5)	(31.5)	(2.5)	(35.5)	(11)	(16)	(5.7)	(0.2)	(11.0)	(0.70)	(146)	(4.80)	(105)
2 H.M.	B	375	8.9	29.2	12,400	0	1.0	82.0	4.5	77.5	16.5	0.5	67.2	12	9	8.2	0.1	12.0	0.90	141	4.50	97
	A	447	10.6	33.5	14,800	0	0.5	77.5	14.0	63.0	21.5	0.5	50.9	23	29	8.8	0.2	19.0	1.00	145	4.80	97
3 T.T.	B	477	13.5	42.2	15,600	0.5	0	71.5	16.0	55.5	23.0	5.0	49.6	15	8	7.3	0.4	11.0	0.80	144	5.30	100
	A	464	13.0	40.4	13,700	0	0	75.0	21.0	54.0	21.0	4.0	66.4	13	15	9.0	0.2	10.0	0.50	146	5.00	100
4 I.I.	B	452	13.0	38.6	7,400	0	15.0	53.0	7.0	46.0	28.0	4.0	26.0	15	6	9.0	0.4	10.0	0.70	138	4.20	98
	A	435	12.4	37.9	13,200	0	(8.0)	(64.0)	(21.0)	(43.0)	(25.0)	(3.0)	(19.4)	(13)	(3)	(9.5)	(0.5)	10.0	0.70	136	3.90	99
5 N.H.	B	400	11.9	37.7	14,300	0.5	2.0	75.0	14.0	61.0	19.0	3.5	42.8	23	13	5.9	0.2	12.0	0.70	143	4.70	99
	A	390	12.6	36.2	7,700	0	6.0	42.0	4.0	38.0	47.0	5.0	18.5	80	83	8.1	0.4	17.0	0.6Q	148	4.40	
6 Y.S.	B	349	10.1	30.9	12,900	0	0	84.0	6.0	78.0	15.0	1.0	34.4	85	61	20.3	0.3	20.0	0.40	147	4.60	99
	A	309	9.2	28.4	18,800	0	0	86.5	8.5	78.0	10.0	3.5	36.6	39	37	20.8	0.4	41.0	0.40	151	4.50	(97)

B : Before A : After

() : During therapy

28500 投与の場合は、1 時間後 177.0 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 60.0 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 10.9 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 2.08 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間後 2.65 $\mu\text{g/ml}$ で、TIPC 単独と BRL 28500 投与時の TIPC の間に有意な血清中濃度の差を認めなかった。BRL 28500 投与後の CVA の平均血清中濃度 ($<0.08 \mu\text{g/ml}$ を欠測値として算出) の推移は、1 時間後 6.8 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 2.32 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 0.65 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 0.64 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間後 0.69 $\mu\text{g/ml}$ であった。

TIPC 3.0g および BRL 28500 3.2g 投与後の TIPC の平均喀痰中濃度 ($<0.78 \mu\text{g/g}$ を欠測値として算出) の推移は、TIPC 単独投与の場合、投与後 0~2 時間で 0.66 $\mu\text{g/g}$ 、2~4 時間で 2.33 $\mu\text{g/g}$ 、4~6 時間で 1.84 $\mu\text{g/g}$ 、6~8 時間で 1.36 $\mu\text{g/g}$ 、BRL 28500 投与の場合は、投与後 0~2 時間で 0.55 $\mu\text{g/g}$ 、2~4 時間で 2.96 $\mu\text{g/g}$ 、4~6 時間で 1.74 $\mu\text{g/g}$ 、6~8 時間で 0.56 $\mu\text{g/g}$ であった。平均経時的喀痰量の変化は、TIPC 投与日には 0~2 時間後 20.1g、2~4 時間後 31.9g、4~6 時間後 23.2g、6~8 時間後 17.8g で、BRL 28500 投与日には 0~2 時間後 20.4g、2~4 時間後 21.8g、4~6 時間後 18.9g、6~8 時間後 17.7g と両者間で有意な差を認めず、喀痰中への TIPC 移行濃度も TIPC 単独投与後と BRL 28500 投与後での比較ではほぼ同等であった。

2) 臨床成績 (Table 5~6)

臨床効果は、著効 1 例 (肺化膿症)、有効 2 例 (気管支拡張症 1 例、びまん性汎細気管支炎 1 例)、やや有効 2 例 (慢性気管支炎 1 例、びまん性汎細気管支炎 1 例)、無効 1 例 (気管支拡張症) であり有効率は 50% であった。BRL 28500 投与後、血清中および喀痰中の TIPC、CVA 濃度を測定できた 3 例で、有効例とやや有効+無効例の平均で濃度の経時的推移を比較すると、血清中 TIPC 濃度は有効例では 1 時間後 148.8 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 39.0 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 6.4 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 1.78 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間後 0.92 $\mu\text{g/ml}$ で、やや有効と無効例の平均では 1 時間後 191.0 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 70.5 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 13.1 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 2.2 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間後 4.3 $\mu\text{g/ml}$ で、やや有効と無効例の平均血清中濃度が有効例のそれを凌いだ。TIPC 単独投与後の血清中 TIPC 濃度の場合もほぼ同様の結果を呈した。血清中 CVA 濃度も 1 時間後のみ有効例がやや有効と無効例の平均より高濃度を示したが、以後は共にやや有効と無効例の平均の方が高濃度を呈した。喀痰中 TIPC、CVA 濃度の経時的推移も同様の傾向を示した。

BRL 28500 投与によると考えられる副作用は 6 例中 1 例 (症例 5) に一過性の肝機能障害 (GOT 23→45→80 IU/L, GPT 13→34→83 IU/L) を認めたが、中止に

より改善した。

III. 考 察

6 例の患者に BRL 28500 を投与し、うち 3 例で TI PC、CVA の経時的血清中および喀痰中濃度を測定し、TIPC 単独投与の場合の各濃度と比較検討すると共に、臨床効果との対比を行った。

BRL 28500 投与後の TIPC の経時的血清中および喀痰中濃度は TIPC 単独投与の場合とほぼ同様であり、TI PC 移行に関しては CVA の有意な影響は認められなかった。TIPC 単独投与の場合も、BRL 28500 投与の場合も喀痰中 TIPC 濃度のピークは投与開始 2~4 時間後にあり、且つ 6~8 時間後の喀痰中濃度も 0~2 時間後の喀痰中濃度を凌いだことは、一概に今回濃度測定の対象に選んだ疾患群の特異性によると考えるより、他の β -lactam 系薬剤と同様に、TIPC が投与初期には喀痰中で高濃度を示さないが、徐々に移行して長時間安定した喀痰中濃度を示す性格を持つと理解した方が妥当であると考えられた。

BRL 28500 投与後の喀痰中 CVA 濃度の推移は、0~2 時間で $<0.08 \mu\text{g/g}$ 、2~4 時間で 0.12 $\mu\text{g/g}$ 、4~6 時間で 0.26 $\mu\text{g/g}$ 、6~8 時間で 0.07 $\mu\text{g/g}$ であった。これも TIPC の場合と同様 0~2 時間後には喀痰中に出現せず 2 時間後から出現し始め、8 時間後まではほぼ同等の濃度を維持する結果を得たが、 $<0.08 \mu\text{g/g}$ の症例が 1 例あり、今後の検討を必要とする。

今回の検討では STEWART ら³⁾の報告と異なり、有効例の血清中および喀痰中濃度の方がやや有効+無効例より低い結果であったが、これは有効例での喀痰からの検出菌が *H. influenzae* で、やや有効+無効の 2 例では *P. aeruginosa* という病原菌の差によるものと推測され、今回の 3 例のみでは濃度差による有効性については論じ得ないと考えられた。

臨床効果については、6 例中著効 1 例、有効 2 例で有効率 50% であったが、今回対象とした疾患群が著効を示した肺化膿症を除くと、他の 5 例はびまん性汎細気管支炎 2 例、広範な病変を示した気管支拡張症 2 例、荒蕪肺を呈した慢性気管支炎といういずれも難治性の慢性呼吸器疾患であることを考えれば、必ずしも有効率が低いとは考えられなかった。また、起炎菌が 6 例中 4 例で *P. aeruginosa* であったことも、PAISLEY ら⁴⁾の報告を考え併せると今回の有効率の低さの要因として無視できないと考えられた。

文 献

- 1) 中沢 久, 名倉好巳, R. HORTON, 中平和男: BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の体液内濃度測定法。Chemotherapy (投稿中)

- 2) BERGOGNE-BEREZIN, E.; G. BERTHELOT, D. SAFRAN, P. EVEN & H. KAFE: Penetration of cefsulodin into bronchial secretions. *Chemotherapy* 30: 205~210, 1984
- 3) STEWART, S. M.; I. M. E. ANDERSON, G. R. JONES & M. A. CALDER: Amoxycillin levels in sputum, serum and saliva. *Thorax* 29: 110~114, 1974
- 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(2): 224~227, 1978

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

HIDEO MAENO, HIDETOSHI KUDO, KAZUYOSHI WATANABE and HIDEO IKEMOTO
Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

1) Pharmacokinetics: When BRL 28500, a formulation of ticarcillin (TIPC 3.0 g) and clavulanic acid (CVA 0.2 g), was administered to three patients with respiratory tract infection by drip infusion, the levels of TIPC in serum and in sputum reached peak concentrations of 177.0 $\mu\text{g/ml}$ (after 1 hour) and 2.96 $\mu\text{g/ml}$ (2-4 hours) respectively. After administration of TIPC (3.0 g) alone, corresponding peak concentrations of 171.3 $\mu\text{g/ml}$ (after 1 hour) and 2.33 $\mu\text{g/ml}$ (2-4 hours) were achieved. There was thus no remarkable differences in serum and sputum levels of TIPC obtained after administration of BRL 28500 or TIPC alone.

2) Clinical results: 1.6 g or 3.2 g b. i. d. of BRL 28500 was administered to six patients comprising 2 with diffuse panbronchiolitis, 1 chronic bronchiolitis, 2 bronchiectasis and 1 with pulmonary suppuration. The clinical response was excellent in 1 case, good in 2, fair in 2 and poor in 1. There was a slight elevation of transaminase in 1 case, but no other changes in laboratory findings or adverse effects was observed.