

## BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の 呼吸器感染症における臨床的検討

佐野 靖之\*・石橋 弘義・可部順三郎

国立病院医療センター呼吸器科

\* 現 同愛記念病院内科

$\beta$ -lactamase 阻害剤の clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) との合剤である BRL 28500 を呼吸器感染症 10 例に使用した。投与量は 1 回 1.6 g または 3.2 g を 1 日 2~3 回点滴静注し 6~15 日間投与した。臨床効果は著効 2 例, 有効 3 例, やや有効 1 例, 無効 1 例, 判定不能 3 例であった。また, 本剤によると思われる副作用は認められず, 検査値異常として GOT, GPT の上昇が 1 例に認められた。

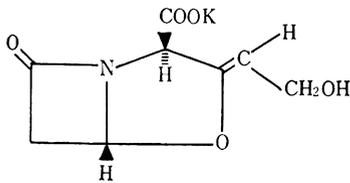
BRL 28500 は英国 ビーチャム社で開発された  $\beta$ -lactamase 阻害剤の clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) との 1:15 の合剤である (Fig. 1)。CVA それ自体は抗菌力は弱い, 細菌の産生する  $\beta$ -lactamase と不可逆的に結合しその活性を阻害するため,  $\beta$ -lactam 剤と配合することにより耐性菌に対して  $\beta$ -lactam 剤本来の抗菌力を発揮させることができる<sup>1)</sup>。

そこで, 今回, われわれは TIPC との合剤である本剤を呼吸器感染症 10 例に使用したので, その結果を報告する。

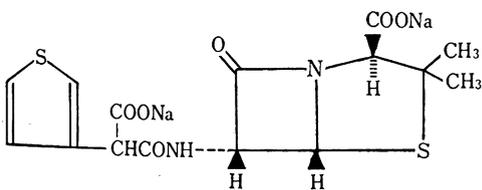
### I. 対象及び投与方法

対象は昭和 58 年 12 月から 59 年 11 月までの国立病院医療センター呼吸器科に入院した 24~88 歳 (平均 51.3 歳) の男性 9 例, 女性 1 例の呼吸器感染症患者 10 例であった。

Fig. 1 Chemical structure of BRL 28500



Potassium clavulanate



Sodium ticarcillin

呼吸器感染症 10 例の内訳は, 肺炎 9 例, 慢性気管支炎の急性増悪 1 例であった。肺炎のうちで基礎疾患を有するものが 4 例, またマイコプラズマ肺炎が 3 例であった。

投与方法は 1 回 1.6 g または 3.2 g を 1 日 2~3 回点滴静注にて 6~15 日間 (平均 9.7 日) 投与した。総投与量は 38.4~89.6 g であった。

### II. 効果判定

臨床効果は, 胸部 X 線像, 体温, 白血球数, 赤沈値, 咳嗽, 喀痰の量および性状などの自覚症状の改善度から, 著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor) の 4 段階に判定した。

細菌学的効果は起炎菌と推定される菌の消長により, 消失 (eradicated), 減少 (decreased), 不変 (persisted), 菌交代 (replaced) に判定した。

### III. 臨床成績

各症例の一覧を Table 1 に示す。臨床効果は著効 2 例, 有効 3 例, やや有効 1 例, 無効 1 例とマイコプラズマ肺炎のため判定不能が 3 例であった。

本剤投与前の起炎菌と推定される菌の細菌学的効果を見ると, *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*) 1 株, *Escherichia coli* (*E. coli*) 1 株, *Haemophilus parainfluenzae* (*H. parainfluenzae*) 2 株はすべて除菌され, *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) 2 株では 1 株除菌され, 1 株は *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) に菌交代した。

著効 2 例, 無効 1 例の内訳を簡単に示す。症例 5 は糖尿病と壊死性膿皮症を基礎に有し, 長年ステロイド剤を服用していた患者であるが, 右上葉の大葉性肺炎を呈し, 本剤投与により CRP 16→0.8, ESR 115/h→24/h, 白血球数 13600→7100 と著明に改善し, *K. oxytoca* と

Table 1 Clinical results with BRL 28500

Case Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Administration			Total dose (g)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )						$\beta$ -lactamase	Effects		Side effects & Remarks
				Daily dose (g $\times$ time)	Route	Duration (day)		Before	After	BRL 28500	TIPC	TIPC+CVA 2	Bacterio-logical		Clinical		
								10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>				
1 H.N.	30	M	Pneumonia	3.2 $\times$ 2	D.I.	11	70.4								Unknown	Fair	BAFC JM (Poor)
2 H.I.	79	M	Pneumonia (Bronchial asthma)	1.6 $\times$ 2	D.I.	15	48.0								Unknown	Good	(-)
3 K.S.	88	M	Chronic bronchitis	1.6 $\times$ 2	D.I.	15	46.4								Replaced	Poor	MINO (Poor)
4 M.F.	70	M	Pneumonia (Lung cancer)	3.2 $\times$ 2	D.I.	14	89.6	1.56	0.78	3.13	1.56	0.78	0.39	-	Eradicated	Good	(-)
5 I.A.	61	M	Pneumonia (Pyoderma gangrenosum, D.M.)	3.2 $\times$ 2	D.I.	6	38.4	12.5	6.25	200	200	3.13	3.13	+	Eradicated	Excellent	LAPC (Poor)
6 S.N.	36	F	Mycoplasma pneumonia	3.2 $\times$ 3	D.I.	6	57.6								Unknown	N.E.	(-)
7 T.H.	31	M	Pneumonia	3.2 $\times$ 3	D.I.	7	67.2								Unknown	Good	GOT-GPT $\uparrow$
8 A.O.	32	M	Mycoplasma pneumonia	3.2 $\times$ 2	D.I.	8	48.0								Unknown	N.E.	BAFC (Poor)
9 I.A.	62	M	Pneumonia (Pyoderma gangrenosum, D.M.)	3.2 $\times$ 2	D.I.	8	51.2								Eradicated	Excellent	(-)
10 Y.K.	24	M	Mycoplasma pneumonia	3.2 $\times$ 2	D.I.	7	41.6								Unknown	N.E.	(-)

N.D. : Not done TIPC+CVA 2 : MIC of TIPC in the presence of CVA 2  $\mu\text{g/ml}$ 

N.E. : Not evaluated

Table 2 Laboratory findings before and after administration of BRL 28500

Case	B/A	WBC (/mm <sup>3</sup> )	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Ht (%)	Hb (g/dl)	Platelet (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (U/L)	GPT (U/L)	Al-P (U/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP	ESR (mm/hr.)
1 (H.N.)	B	9,700	472	40.6	13.5	43.7	26	43	70	20	1.3	3.8	40
	A	4,700	472	39.6	13.2	31.2	25	34	78	20	1.1	3.1	35
2 (H.I.)	B						24	19	125	13	1.0	3.7	7
	A	10,700	466	43.8	14.6	51.0	28	31	99	11	1.0	0.6	
3 (K.S.)	B	16,900	441	40.1	13.1	22.4	22	2	95	35	1.6	1.9	72
	A	13,000	390	34.6	11.4	20.5	15	5	88	21	1.0	8.7	67
4 (M.F.)	B	9,400	411	38.1	12.5	25.7	55	41	241	27	1.4	6.6	54
	A	9,300	442	40.5	13.2	34.0	64	54	260	19	1.3		
5 (I.A.)	B	13,600	323	32.4	10.4	40.0	26	18	322	18	1.3	16.0	115
	A	7,100	316	34.8	10.7	32.7	28	17	112	12	1.1	0.8	24
6 (S.N.)	B	6,300	439	39.0	13.1	22.3	97	105	64	20	1.0	8.1	91
	A	11,700	407	36.8	12.2	22.1	59	98	88	13	0.6	6.9	126
7 (T.H.)	B	7,800	477	44.8	14.6	17.0	14	13	63	11	1.0	3.4	28
	A	6,500	471	44.0	14.2	35.4	45	76	59	14	0.9	0.8	7
8 (A.O.)	B	6,900	513	46.5	15.0	28.2	24	41	60	15	1.1	1.4	41
	A	14,900	516	46.9	15.4	24.4	23	45	65	13	1.1	0.8	15
9 (I.A.)	B	7,100	316	34.8	10.7	32.7	28	17	112	5	1.1	5.0	100
	A	12,100	355	37.7	12.0	64.8	22	27	125	12	1.1	0.6	30
10 (Y.K.)	B	6,300	501	43.8	14.9	35.8	48	83	113	8	0.7	4.4	70
	A	7,300	494	44.3	14.4	53.9	38	48	115	7	0.7	2.8	77

B : Before, A : After

*H. parainfluenzae* も除菌され著効と判定した。

症例9は症例5と同一患者であるが、8カ月後に左下肺野の肺炎を呈し、CRP 5.0→0.6、ESR 100/h→30/hと著明に改善し、*E. coli* と *E. cloacae* も除菌されたので著効と判定した。

症例3は長年来の慢性気管支炎の患者であり、咳、痰、白血球数などの増悪所見を認めたため本剤を投与したが、臨床所見の不変とCRPの悪化、*E. cloacae*→*P. aeruginosa*への菌交代を認めたため無効と判定した。マイコプラズマ肺炎の判定不能とした3例のうち、混合感染は1例で認められた。症例No.6では本剤使用により臨床的にも無効であり、*K. pneumoniae* と *E. coli* に菌交代を認めた。症例No.8では本剤が良く奏効し、下熱、陰影の消失等を認め、臨床的にも有効であったが、寒冷凝集反応およびマイコプラズマ抗体価の上昇を認めたため除外した。症例No.10では本剤使用による臨床効果の改善がみられず、また治療中に寒冷凝集反応の上昇がみられたため判定不能にした。

#### IV. 副作用

10例すべてに副作用は認められなかった。また、本剤投与前後の臨床検査値はTable 2に示したが、症例7においてGOT(14→45)、GPT(13→76)の軽度上昇が認められたが、追試が実施され得なかったため薬剤との因果関係は不明である。

#### V. 考察

TIPCは現在広く使用されているβ-lactam剤であるが、セファロsporinase型のβ-lactamaseには安定だが、ペニシリンase型のβ-lactamaseには不安定である。

一方、CVAはそれ自体の抗菌力は弱いですが、広範囲の菌種が産生するβ-lactamase(特にペニシリンase型とオキシミノセファロsporinase型)と不可逆的に結合し、β-lactamaseを永久的に阻害することが知られている<sup>2)</sup>。したがって、TIPCとCVAを配合することによりTIPC単独で効果のある菌の他、β-lactamase産生菌に対しても効果を示し、また従来TIPCの効果のなかつ

た *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides fragilis* にまで抗菌スペクトルの拡大が認められている<sup>3)</sup>。

しかも、TIPCとCVAは注射後の体内動態が類似し、同じパターンの高い血中濃度と尿中濃度を示すことが知られており、体内動態の面からも両者の協力作用が期待できる<sup>4)</sup>。

今回、われわれは、TIPCとCVAの15:1の割合であるBRL 28500を呼吸器感染症10例に使用した結果、有効率は71%(5/7)とほぼ満足のいくものであった。

除菌効果は原因菌と推定されるものすべてに認められた。

本剤のβ-lactamase産生菌に対する効果については2例についてのみの検討ではあったが、症例No.5のβ-lactamase産生の *K. oxytoca* に対しては、臨床的に著効、細菌学的にも消失と本剤の特長を裏付ける結果が得られた。

副作用、臨床検査値の変動は1例のみにGOT、GPTの上昇が認められたが、因果関係は不明であった。

以上より、本剤は呼吸器感染症に有用な薬剤と考えられる。

#### 文 献

- 1) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11(5): 852~857, 1977
- 2) NEU, H. C. & K. P. FU: Clavulanic acid, a novel inhibitor of β-lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14(5): 650~655, 1978
- 3) HERMAN, W.; V. LANDUYT, B. DENOLF & A. LANBELT: Comparative activity of ticarcillin and ticarcillin plus clavulanic acid against β-lactamase producing clinical isolates. *Proceedings of the 12th International Congress of Chemotherapy*, Vol. 1, 767~770, 1981
- 4) 第33回日本化学療法学会総会: 新薬シンポジウム。BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin)。1985

CLINICAL STUDIES ON BRL 28500  
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN THE R. T. I. FIELD

YASUYUKI SANO, HIROYOSHI ISHIBASHI and JUNZABURO KABE  
Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital

BRL 28500, a formulation of ticarcillin with the  $\beta$ -lactamase inhibitor, clavulanic acid, 1.6 g or 3.2 g was administered 2 or 3 times daily to 10 patients with respiratory tract infections by drip infusion for 6~15 days.

Clinical response was excellent in 2 cases, good in 3, fair in 1, poor in 1 case and unassessable in 3 cases, giving an overall efficacy rate of 71.4%. Organisms isolated before administration were eradicated in all cases but *E. cloacae* was replaced by *P. aeruginosa* in 1 case. Altered laboratory findings were observed in 1 case, with a transient increase of GOT and GPT.