

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

渡辺健太郎・小山 優・飯島福生・伊藤勝仁

東京共済病院内科

横沢光博

東京共済病院検査科

BRL 28500 は clavulanic (CVA) と  $\beta$ -lactamase 阻害剤である ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の割合で配合した注射用抗生剤である。われわれは本剤を用い臨床的検討をすると共に、若干の基礎的検討を加えたので、ここに報告する。

抗菌力については、われわれは BRL 28500, TIPC+CVA (2), TIPC 単独の三者で臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* の各 25 株について接種菌量  $10^8$  cells/ml で比較検討した。*S. aureus*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* では三者の間にほとんど差違はなかった。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* では BRL 28500, TIPC+CVA (2), TIPC 単独との間には比較的大なる差違があり、前二者の方の抗菌力はすぐれていた。しかし、前二者の間には差違はほとんど認められなかった。

臨床的には肺炎 5 例、急性扁桃炎 2 例、SEB 1 例、慢性膀胱炎 2 例の計 10 例に本剤を 1 回 1.6 g 1 日 2 回投与を原則としたが、症例によってはこれ以上の量を使用した。臨床的効果は 10 例中著効 1 例、有効 5 例、やや有効 1 例、無効 3 例であった。細菌学的には消失 1 例、不変 3 例、菌交代 2 例、不明 4 例で臨床的効果に比し、良い成績とはいえなかった。副作用としては臨床的に全例異常を認めず、また本剤使用前後の臨床検査値で悪影響を認めたものは 1 例もなかった。

以上より本剤の安定性を確かめ得たので、更に症例を増し検討に値する薬剤と考えられた。

Clavulanic acid (CVA) は英国ビーチャム社が開発した  $\beta$ -lactamase 阻害剤<sup>1)</sup>で、それ自身の抗菌力は弱く単独で臨床応用することは出来ないが、耐性菌の産生する  $\beta$ -lactamase (特にペニシラーゼ型) と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久不活性化する<sup>2)</sup>。Ticarcillin (TIPC) は既に広く使用されている広範囲で強力な殺菌力を有する注射用 penicillin 系抗生物質であるが、TIPC は CVA の阻害作用の弱いセファロスポリナーゼ型の  $\beta$ -lactamase には安定であるが、CVA の阻害作用の強いペニシラーゼ型の  $\beta$ -lactamase には加水分解を受け易いので、TIPC と CVA の配合剤である BRL 28500 は全ての型の  $\beta$ -lactamase に対して安定となる<sup>3)</sup>。

この BRL 28500 は CVA と TIPC を 1:15 (力価比) の割合で配合した注射用抗生剤である。われわれは本剤を用い臨床的効果を検討すると共に、若干の基礎的検討を加えたので、ここに報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1) 材料および方法

CVA が十分な  $\beta$ -lactamase 阻害効果を発揮するためには  $2 \mu\text{g/ml}$  以上の濃度が必要であるとされている<sup>4)</sup>。

そこで抗菌力を測定するに当たり、われわれは TIPC の各濃度に  $2 \mu\text{g/ml}$  の CVA を添加した溶液を作成し TIPC+CVA (2) と略して使用し、BRL 28500, TIPC 単独と併せてその抗菌力を比較検討した。対象は当院中央検査室において臨床材料より分離した *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* 各 25 株であった。測定法は日本化学療法学会標準法に従い、 $10^8$  cells/ml の接種菌量で測定した。

## 2) 成績

Fig 1~7 のごとく *S. aureus*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* では三者の間にはほとんど差異はなかった。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* では BRL 28500, TIPC+CVA (2), TIPC 単独の間には比較的大なる差異があり、前二者の方が抗菌力がすぐれていた。しかし、前二者の間では差違はほとんど認められなかった。

## II. 臨床成績

## 1. 投与対象および投与方法

対象は昭和 59 年 4 月より 12 月までの間に当院に入

Fig. 1 Sensitivity distribution of isolates *S. aureus* 25 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

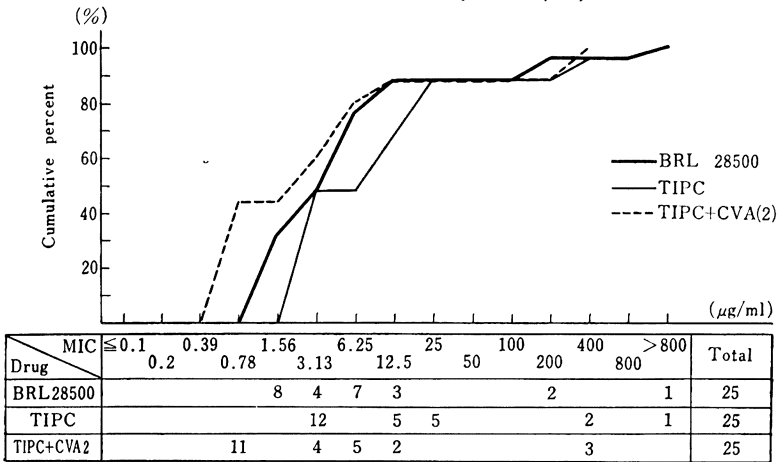


Fig. 2 Sensitivity distribution of isolates *E. coli* 25 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

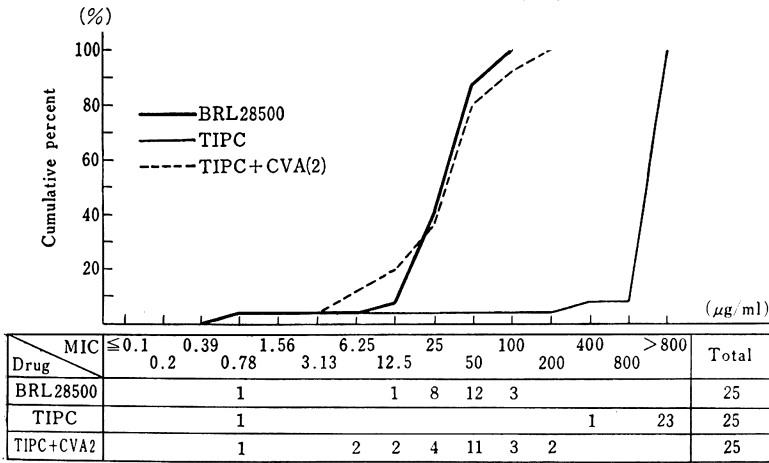


Fig. 3 Sensitivity distribution of isolates *K. pneumoniae* 25 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

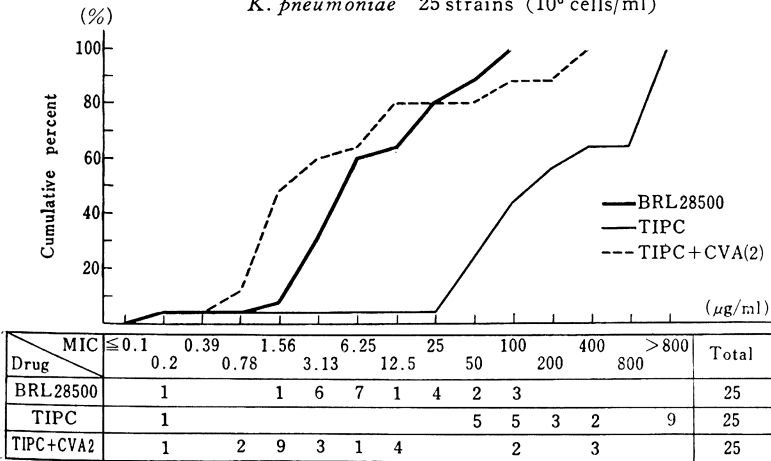
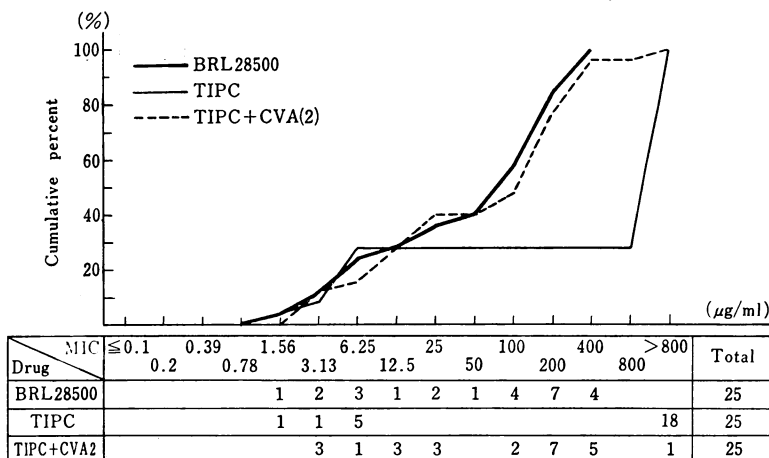




Fig. 7 Sensitivity distribution of isolates  
*P. aeruginosa* 25 strains (10<sup>6</sup> cells/ml)



院した患者で、肺炎5例、急性扁桃炎2例、SBE1例、慢性膀胱炎2例の10例である。

投与量は1回1.6g 1日2回投与が多いが、肺炎例では1回3.2g 1日2回投与が3例あり、SBEでは途中より1回1.6g 1日3回に増量した。

投与方法はいずれも点滴静注法で、投与期間は8日より最高35日間である (Table 1)。

## 2. 成績

呼吸器感染症の効果判定基準は、臨床的には発熱、咳嗽、喀痰などの臨床症状の他、白血球増多、CRP値などの検査所見、肺炎では胸部レ線所見を参考にし、主治医の判断により著効、有効、やや有効、無効と判定し、細菌学的所見については起炎菌と思われるものに関して治療後の成績により、消失、不変、菌交代、不明の4段階にて判定した。

尿路感染症の効果判定基準は、臨床症状、検査所見、尿所見、尿中細菌の推移を総合して、著効、有効、やや有効、無効と判定した。

Table 1のごとく、肺炎5例中臨床的に著効1例、有効2例、急性扁桃炎2例はいずれも有効、SBEの症例は血液培養では細菌は明らかにすることはできなかったが、臨床症状などより本疾患と推定され本剤で治療し有効であった。慢性膀胱炎の2例ではやや有効1例、無効1例であった。

細菌学的には10例中消失1例、不変3例、菌交代2例、不明4例であった。

## III. 副作用

臨床的には全例に異常を認めなかった。また、Table 2のごとく本剤使用前後の血液、腎機能、肝機能でもとくに悪影響を及ぼした症例は認められなかった。

## IV. 考察

抗菌力の検討にて *S. aureus*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* で BRL 28500, TIPC+CVA (2), TIPC 単独との間にほとんど抗菌力に差がなく、また *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* では前二者と TIPC 単独との間には比較的大なる差があり、前二者の方が抗菌力がすぐれていた。しかし、前二者間では差はほとんど認められなかった。これは本試験では  $\beta$ -lactamase 産生菌のみを対象とせずに施行したためと考えられる。

臨床的検討にて、肺炎5例中有効3例、無効2例は予想よりやや有効率が低いようにも見えるが、これは年齢的に高齢者のものもあり、また投与量、投回数などの各種の問題もあると思われるので、症例の少ない現時点では更に症例を増し検討する必要がある。慢性膀胱炎2例にやや有効1例、無効1例と有効例がなかったのは、基礎的疾患があり、留置カテーテルを施行している患者のため、臨床症状はやや改善されても尿中細菌は消失せず、尿所見の改善も認められなかったものと考えられる。また、本剤を使用して臨床的效果が10例中6例有効以上であったのに対し細菌学的効果は不明が4例あるが、消失は6例中1例のみであったことは決して良い成績とは言えず、症例を増し更に検討する必要がある。

しかし、本剤は副作用が少ないことから、中等症あるいはそれ以上の疾患に対し今後十分に検討すれば、有用な薬剤の一つとして使用し得る抗生物質と考えられる。

## 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

Table 1 Clinical results of BRL 28500

No.	Name	Age Sex	Disease (Underlying disease)	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
						Pre-medication	Post-medication			
1	F.A.	60 F	Pneumonia	3.2×2	21	<i>H. influenzae</i>	(-)	Eradicated	Good	-
2	T.S.	85 F	Pneumonia	3.2×2	14	<i>H. parainfluenzae</i>	<i>E. cloacae</i>	Replaced	Poor	-
3	T.Y.	40 M	Pneumonia	1.6×2	7	Normal flora	Normal flora	Unknown	Excellent	-
4	M.I.	85 F	Pneumonia	3.2×2	5	Normal flora	Normal flora	Unknown	Poor	-
5	E.I.	64 M	Bronchopneumonia	1.6×2	11	<i>E. cloacae</i>	<i>E. cloacae</i>	Unchanged	Good	-
6	C.F.	22 F	Acute tonsillitis	1.6×2	8	<i>H. parainfluenzae</i>	<i>H. parainfluenzae</i>	Unchanged	Good	-
7	T.N.	61 F	Acute tonsillitis	1.6×2	8	Normal flora	Normal flora	Unknown	Good	-
8	Y.K.	74 F	S.B.E.*	1.6×2 1.6×3	11 24	(-)	(-)	Unknown	Good	-
9	T.O.	78 F	Chronic cystitis (D.M., Cerebral infarction)	1.6×2	10	<i>P. mirabilis</i>	<i>P. vulgaris</i>	Replaced	Fair	-
10	I.S.	92 F	Chronic cystitis (Cerebral infarction)	1.6×2	10	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> sp.	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> sp.	Unchanged	Poor	-

\* Subacute bacterial endocarditis

Table 2 Laboratory findings

No.	Name	Age Sex	Blood										Liver function				Renal function															
			RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Blood picture (%)				Platelet (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )		S-GOT (IU.)		S-GPT (IU.)		Al-Pase (K.A.)		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)							
			B	A	B	A	B	A	B	A	Baso.	Eosino.	Neutro.	Lympho.	Mono.	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A			
1	F.A.	60 F	390	388	12.4	12.5	35.4	35.5	9,200	3,800	2	1	2	8	61	54	27	42	8	5	34.5	23.5	9	14	10	11	6.0	8.6	9.4	17.2	0.8	0.9
2	T.S.	85 F	378	338	8.1	7.5	28.8	27.3	9,700	8,800	0	0	3	1	72	86	18	9	7	4	32.4	44.5	9	10	2	2	6.3	7.5	8.4	8.0	0.7	0.8
3	T.Y.	40 M	476	480	15.6	15.8	45.0	44.7	5,200	5,600	0	1	2	0	53	59	44	35	1	5	-	-	29	19	26	19	7.0	6.8	14.8	13.7	0.8	1.1
4	M.I.	85 F	433	411	11.6	10.9	34.3	33.1	14,100	8,400	1	0	0	0	81	89	9	8	9	3	28.6	27.2	23	19	11	12	6.3	5.2	25.0	22.7	1.2	1.0
5	E.I.	61 M	475	426	15.6	14.2	48.4	42.5	12,100	4,500	0	0	4	4	88	78	7	16	5	2	18.1	29.6	26	14	13	16	4.4	4.2	26.3	18.7	1.0	0.7
6	C.F.	22 F	435	427	13.8	13.3	40.9	38.4	7,900	7,200	0	1	0	4	72	43	19	46	9	6	18.4	35.5	16	17	11	14	4.6	4.2	13.5	18.2	0.8	0.8
7	T.N.	61 F	405	351	12.5	10.8	36.5	31.4	10,200	4,900	0	3	0	5	81	55	11	33	8	4	18.9	27.8	92	22	43	14	23.5	12.9	13.1	16.0	-	0.9
8	Y.K.	74 F	393	352	13.2	11.4	38.2	33.2	13,800	9,700	0	0	1	2	95	78	2	18	2	2	14.0	12.5	22	14	11	5	6.4	5.5	25.8	19.6	1.0	1.1
9	T.O.	78 F	406	409	12.6	12.4	36.0	36.5	9,500	6,600	0	0	3	6	76	61	27	28	4	5	28.7	26.3	10	8	6	6	5.3	5.0	17.1	20.5	0.7	1.0
10	I.S.	92 F	315	313	10.1	10.0	32.1	31.1	8,900	8,500	0	0	9	6	62	63	23	27	6	4	33.9	30.1	12	10	4	3	7.1	6.2	19.8	15.0	0.8	0.8

B : Before, A : After

- novel inhibitor of  $\beta$ -lactamase. Antimicrob. Agents Chemother. 14(5) 650~655, 1978
- 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 12th International Congress of Chemotherapy, Vol. 1: 767~770, 1981
- 4) 第33回日本化学療法学会新薬シンポジウム BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin), 1985

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

KENTARO WATANABE, MASARU KOYAMA, FUKUO IJIMA and KATSUHIITO ITOH

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Department of Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital

Fundamental and clinical studies have been carried out on BRL 28500, a formulation comprising 1 part of clavulanic acid (CVA) and 15 parts of ticarcillin (TIPC).

1. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of BRL 28500 were determined against clinically isolated strains of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* and *P. aeruginosa*. These values were compared with those of TIPC alone and TIPC+2  $\mu$ g/ml of CVA (TIPC+CVA 2). The MICs of BRL 28500 and TIPC+CVA 2 were lower than those of TIPC against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* whilst there was no difference in the MICs against *S. aureus*, *E. cloacae*, *S. marcessens* and *P. mirabilis* among the three drugs.

2. In clinical studies BRL 28500 1.6 g was intravenously administered, b. i. d., to five patients with pneumonia, two with acute tonsillitis, one with subacute endocarditis and two with chronic cystitis. The clinical effect was evaluated as excellent in one case, good in five, fair in one and poor in three whilst the causative organisms were eliminated in one case, unchanged in three and replaced in two. In four cases the bacteriological effect was not assessed. No side effects or abnormal laboratory findings were observed. The above results suggested that BRL 28500 was a useful antibiotic.