

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

富 俊 明・山 根 至 二・真 下 啓 明

東京厚生年金病院内科

Ticarcillin (TIPC) と clavulanic acid (CVA) を 15:1 (力価比) の割合で配合した BRL 28500 を種々の感染症に投与し臨床的検討を行った。投与法は 1 日 1.6g~6.4g を 2 回に分割し、点滴静注にて 6 日~14 日間投与した。臨床的効果は、呼吸器感染症 6 例で著効 1 例、有効 2 例、無効 2 例、判定不明 1 例、尿路感染症 1 例で有効 1 例で、副作用は認めなかった。

BRL 28500 は、英国 ビーチャム社が開発した β -lactamase 阻害剤である clavulanic acid (CVA) と、グラム陽性・陰性菌および嫌気性菌に対し、広範囲で強力な殺菌力を有する penicillin 系抗生物質である ticarcillin (TIPC) との配合剤である¹⁻³⁾。本剤を各種感染症に投与し、その効果と副作用について検討した。

I. 投与対象および投与法

投与の対象となったのは、昭和 58 年 12 月~59 年 10 月の期間に当院入院中の患者で、Pneumonia 4 例、Bronchitis 2 例、UTI 1 例であった。投与法は 1 回 0.8g~3.2g を点滴静注にて 1 日 2 回投与とした。効果判定の基準は、臨床症状および臨床検査所見の改善による総合判定とした。すなわち、本剤投与により速やかに改善を認めたものを「著効」、明らかに改善を認めたものを「有効」、改善したが投与中止後再燃を認めた場合を「やや有効」、改善を認めなかったものを「無効」とした。細菌学的効果を「消失」「減少」「不変」「菌交代」「不明」とした。副作用は自覚症状、血液、尿ならびに肝・腎機能に関する検索を行い、判定した。

II. 結 果 (Table 1)

症例 1 J.N., 57 歳, 男

喘息発作・糖尿病にて入院。入院経過中に肺炎を併発した。本例は投与前、喀痰より *P. aeruginosa* を検出し、1 回 3.2g、1 日 2 回 14 日間の投与を行ったが臨床的に胸部線路上の改善および白血球数の改善なく、また細菌学的にも改善が認められなかったため無効と判断した。副作用は認めなかった。

症例 2 S.K., 38 歳, 女

昭和 58 年 12 月 30 日より 38°C 台の発熱と咳嗽出現。1 月 9 日胸部写真にて Pneumonia と診断、入院となった。投与開始前 *H. influenzae* を検出し、1 回 0.8g、1 日 2 回 7 日間の投与を行った。効果判定は、細菌学的効果および自覚症状の消失より有効と判断した。副作用は認めなかった。

症例 3 Y.K., 18 歳, 女

昭和 59 年 2 月 10 日、38°C~39°C 台の発熱出現、外来にて BAPC の投与を 6 日間受けるも症状消失せず、外来受診。胸部写真にて Pneumonia の診断を受け、入院となった。入院後 1 回 1.6g、1 日 2 回 7 日間の投与を施行したが、本例はマイコプラズマ抗体 $> \times 20, 480$ であったためマイコプラズマ肺炎と考えられ、治療過程を自然経過によるものと考えて不明と判定した。副作用は認めなかった。

症例 4 Z.H., 65 歳, 男

昭和 59 年 4 月 15 日、39°C の発熱・喀痰・咳嗽出現、4 月 20 日外来受診、胸部写真にて Pneumonia と診断、入院となった。投与開始前の喀痰から *P. aeruginosa*, *X. maltophilia*, *P. putida* が検出され、1 日 1.6g、1 日 2 回 14 日間の投与を行った。自覚症状は速やかに消失、細菌学的にも消失を認め、著効と判断した。副作用は認めなかった。

症例 5・6 J.K., 65 歳, 男

脳梗塞後遺症にて入院中 38°C~39°C の発熱および黄色痰が出現。喀痰からは *P. aeruginosa*, *E. coli*, 尿からは *P. aeruginosa* を検出し、Chronic bronchitis および UTI と診断した。1 回 1.6g、1 日 2 回 13 日間の投与を施行した。UTI に関しては分離菌の減少から有効、Chronic bronchitis に関しては分離菌が変化なきため無効と判断した。副作用は認めなかった。

症例 7 T.S., 62 歳, 女

胃癌にて入院中 38°C の発熱あり、Bronchitis と診断し、1 回 1.6g、1 日 2 回 6 日間の投与を施行した。自覚症状より有効と判断した。副作用は認めなかった。

III. 副作用 (Table 2)

自覚的に副作用と思われるものは認めなかった。なお、臨床検査値において、症例 1 は好酸球 6.0%~17.0% に上昇しているが、基礎疾患に気管支喘息があるため、薬剤の副作用とは判定し難い。

Table 1 Clinical summary of cases treated with BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				β -lac- tamase	Treatment			Bacteri- ological effect	Remarks		
				BRL 28500 10^8	BRL 28500 10^6	TIPC 10^8	TIPC 10^6		TIPC+CVA2 10^8	TIPC+CVA2 10^6	Daily dose (g \times times)			Days	Total (g)
1 J.N.	57 M	Pneumonia (Diabetes mellitus, Liver failure)	<i>P. aeruginosa</i>	12.5	3.13	12.5	3.13	25	3.13	-	3.2 \times 2	14	89.6 D.I.	Poor Unchanged	
2 S.K.	38 F	Pneumonia	<i>H. influenzae</i>								0.8 \times 2	7	11.2 D.I.	Good Eradicated	JM (Poor)
3 Y.K.	18 F	Mycoplasma pneumonia	Normal flora								1.6 \times 2	7	20.8 D.I.	Unknown	BAPC (Poor) CF : >20,480
4 Z.H.	65 M	Pneumonia	<i>P. aeruginosa</i> <i>X. maltophilia</i> <i>P. putida</i>	25 50 50	12.5 25 50	12.5 800 100	12.5 200 50	12.5 100 100	12.5 12.5 100	- + -	1.6 \times 2	14	44.8 D.I.	Excellent Eradicated	
5 J.K.	65 M	Chronic bronchitis (Cerebral infarction)	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	200 25	200 25	>800 >800	>800 >800	400 12.5	400 12.5	+ +	1.6 \times 2	13	41.6 I.V.	Poor Unchanged	
6 J.K.	65 M	Urinary tract infection (Cerebral infarction)	<i>P. aeruginosa</i>	25	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	-	1.6 \times 2	13	41.6 I.V.	Good Decreased	
7 T.S.	62 F	Acute bronchitis (Ulcer of the stomach)	No growth								1.6 \times 2	6	19.2 I.V.	Good Unknown	

Table 2 Laboratory findings of BRL 28500

Case No. Name	Hemanalysis													Liver function						
	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Stab. (%)	Seg. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Plate. ($\times 10^4$)	Prot.T. (Sec.)	GOT (KAU)	GPT (KAU)	AI-P (IU)	T-Bil (mg/dl)	Bil.(d) (mg/dl)	Bil.(i) (mg/dl)		
1 B J.N. A	366	8.2	29.9	9,600	0	6	12	63	6	13	22.2	3.1	50	38	15.1	0.8	0.7	0.1		
2 B S.K. A	490	11.0	36.7	13,100	1	17	2	58	12	9	35.0	12.9	31	21	14.2	0.9	0.6	0.3		
2 B S.K. A	405	13.2	39.8	9,600	0	1	4	79	11	5	29.4	12.2	13	9	6.3	0.5	0.4	0.1		
3 B Y.K. A	478	13.3	41.0	4,400	3	7	5	43	36	5	33.0	13.3	14	13	5.7	0.8	0.5	0.3		
3 B Y.K. A	356	13.2	40.7	2,700	0	7	10	55	23	5	27.6	11.7	25	12	6.1	0.8	0.4	0.4		
4 B Z.H. A	293	11.9	39.1	3,500	1	2	4	63	24	6	46.1	12.6	36	33	8.0	0.7	0.5	0.2		
4 B Z.H. A	421	12.6	38.9	4,400	0	1	19	63	14	3	17.0	4.2	59	41	8.5	0.7	0.4	0.3		
5,6 B J.K. A	352	11.7	30.4	6,400	0	1	8	45	43	3	22.8	(3.3)	(34)	(26)	(9.6)	(0.6)	(0.5)	(0.1)		
5,6 B J.K. A	531	13.1	41.3	5,500	0	6	15	61	13	5	13.2	16.3			17.5	0.2	0.1	0.1		
7 B T.S. A	447	12.4	41.3	5,200	(1)	4	5	42	46	3	15.8	16.0			(17.7)	0.5	0.2	0.3		
7 B T.S. A	421	11.0	38.0	8,400	0	1	12	72	13	2	14.0				10.9	0.2	0.1	0.3		
7 B T.S. A	447	11.9	38.0	6,200	2	15	5	52	20	6	18.4				16.2	0.3	0.1	0.4		

Case No. Name	Kidney function				Others				
	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP	ESR (1 h)	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Coombs	
1 B J.N. A	8.0	0.39	6+	73	140	4.4	92	-	
2 B S.K. A	7.0	0.55	6+	27	144	3.3	96	-	
3 B Y.K. A	10.0	0.76	4+	112	144	3.7	106	+	
4 B Z.H. A	13.0	0.98	-	82	141	4.2	104	+	
5 B J.K. A	6.0	0.63	5+	63	145	4.1	106	-	
7 B T.S. A	12.0	0.85	-	77	144	4.9	103	-	
4 B Z.H. A	19.0	1.56	6+	82	136	3.8	94	-	
5 B J.K. A	30.6	2.19	2+	28	(145)	(4.3)	(104)	(-)	
7 B T.S. A	14.4	1.55	5+	60	139	4.2	107	-	
7 B T.S. A	45.3	1.12	6+	78	137	3.6	101	(+)	
7 B T.S. A	6.8	0.77	3+	23	143	4.8	99		
7 B T.S. A				46	134	4.5	95		

B : Before
A : After

IV. 考 察

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ナーゼ型の β -lactamase には加水分解を受けやすいので, TIPC と CVA の配合剤である BRL 28500 は全ての型の β -lactamase に対して安定といわれている。今回の臨床的効果を評価した結果, マイコプラズマ肺炎を除くと, 呼吸器感染症 5 例中 3 例に著効及び有効を認め, UTI は 1 例中 1 例に有効を認めた。特に, β -lactamase 産生菌が分離された 2 例 (No. 4, No. 5) においては, 1 例 (No. 4) は著効, 1 例 (No. 5) は無効と, 50% の有効率であった。症例数が少なく有効性に関する判断は出来ないが, 期待される薬剤であると考える。

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) 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
- 3) BENNET, S.; R. WISE, D. WESTON & J. DENT: Pharmacokinetics and tissue penetration of ticarcillin combined with clavulanic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23(6): 831~834, 1983

CLINICAL INVESTIGATION OF BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)

TOSHIHARU TOMI, YOSHIJI YAMANE and KEIMEI MASHIMO

Department of Internal Medicine, Tokyo Koseinenkin Hospital

BRL 28500, a new combined antibiotic consisting of 1 part of clavulanic acid (CVA) and 15 parts of ticarcillin (TIPC), was administered to 7 patients with infectious disease. (4 pneumonia, 2 bronchitis, 1 urinary tract infection.)

Daily doses of 1.6 g~6.4 g BRL 28500 were administered by intravenous drip infusion for 6~14 days. Clinical efficacy was excellent in 1, good in 3, poor in 2 and unassessable in 1 case.

No adverse reaction or abnormal laboratory findings were found.