

呼吸器感染症 29 例における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の治療成績

中谷 龍王・吉村 邦彦・蝶名林直彦
中森 祥隆・中田 紘一郎・谷本 普一
虎の門病院呼吸器科

杉 裕子
虎の門病院細菌検査室

Clavulanic acid と Ticarcillin の合剤である BRL 28500 を呼吸器感染症 29 例に使用し、その臨床効果および副作用を検討した。対象疾患は評価可能な 27 例中肺炎 8 例、気道・中間領域感染症 19 例であった。感染部位別に見ると、肺炎 8 例の有効率 87.5% に比して気道・中間領域感染症 19 例の有効率は 36.8% と低かった。

臨床効果は著効 1 例、有効 13 例、やや有効 8 例、無効 5 例で有効率 (51.8%) であった。

起炎菌別では *Haemophilus influenzae* 3 例、*Escherichia coli* 1 例、*Pseudomonas aeruginosa*、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter cloacae* からなる複数菌感染 1 例ではいずれも菌が消失し、*Pseudomonas aeruginosa* 7 例中 1 例は菌消失、2 例は減少、2 例は不変、2 例は不明であった。

副作用として軟便と発疹を 1 例ずつ認めた。それぞれ投与終了、中止後、改善した。臨床検査値異常としては GOT、GPT の上昇を各 1 例に、好酸球増多を 2 例に認めたが、いずれも軽度であり、投与終了後、改善した。

BRL 28500 は β -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) 1:15 の配合剤であり、 β -lactamase 産生菌に対する抗菌力の増強が計られている¹⁾。

今回、我々は呼吸器感染症 29 例に本剤を投与し、その臨床的ならびに細菌学的効果と副作用について検討した。

I. 対象患者

1. 対象患者：昭和 59 年 1 月から 6 月までに当科に入院した男性 18 名、女性 11 名、計 29 名で、平均年齢は 58.9 歳である (Table 1)。

なお、症例 21 は後にアレルギー性気管支炎肺アスペルギルス症、症例 29 は後にマイコプラズマ肺炎と判明したため、この 2 例は効果判定からは除外した。

対象疾患の内訳は、肺炎 8 例、気道・中間領域感染症 19 例であった。いずれも基礎疾患をもつものが多く (Table 2)、肺炎の基礎疾患は糖尿病、肺癌、ピクウィック症候群、肺気腫症、気管支喘息、気管支拡張症、各 1 例であった。気道・中間領域感染症の基礎疾患はびまん性汎細気管支炎 (DPB) 13 例、気管支拡張症 3 例、肺気腫症 2 例、びまん性間質性肺炎 1 例であった。

経気管吸引 (TTA) を施行した 2 例を含めた検出菌は、*P. aeruginosa* 7 例、*H. influenzae* 3 例、*E. coli*、

S. aureus、*K. pneumoniae*、*E. cloacae* 各 1 例であった。

起炎菌の判定に際しては、喀痰の培養で培地上 3 分の 2 以上 (半以上) を示したものを、または TTA 検出菌を感染起炎菌と推定した。

II. 研究方法

BRL 28500 1.6~3.2 g を 1 日 2 回、生理食塩水 100 ml に溶解し、約 60 分間で点滴静注した。投与量の内訳は、1.6 g 1 日 2 回投与例が 22 例、3.2 g 1 日 2 回投与例が 6 例であった。投与日数は 2~33 日で平均 12.3±6.0 日、総投与量は 6.4~134.4 g、平均 46.8±28.3 g であった。

効果判定は、1 日痰量、菌量、臨床所見ならびに血沈、CRP、白血球数などの検査所見を指標として、痰量 2/3 以上減少、菌消失、臨床・検査所見の改善したものを著効；痰量 1/3 以上減少、菌量減少、臨床・検査所見改善のものを有効；痰量 1/3 以下減少、菌量不変、臨床・検査所見改善のものをやや有効；痰量不変、菌量不変、臨床・検査所見不変のものを無効とした。肺炎例では上記に加えて胸部 X 線所見を指標とした。

分離菌については、可能なかぎり β -lactamase 産生能を検討し、同時に BRL 28500 と TIPC の MIC を測定した。 β -lactamase 産生能の測定は Nitrocefin 法を用い、また MIC 測定は日本化学療法学会標準法により行

Table 1-1 Clinical effect of BRL 28500

Case	Name	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Isolated organisms (Before) (After)	Effect		Adverse effect	Abnormal laboratory findings	Pretreatment (Clinical effect)	
				Daily dose (g × times)	Route	Duration (days)		Total dose (g)	Clinical				Bacterio- logical
1	N.S.	28 F	RTI Bronchiectasis	3.2 × 2	D.I.	11	67.2	N.F. N.F.	Good	Unknown	Loose stools	(-)	LMOX (Poor) CTM (Poor)
2	N.N.	60 M	RTI DPB	1.6 × 2	D.I.	10	32.0	<i>P. aeruginosa</i> * (#) <i>P. aeruginosa</i> (+)	Good	Decreased	(-)	GPT ↑ (23→32)	OFLX (Poor)
3	M.M.	38 M	RTI DPB	1.6 × 2	D.I.	11	35.2	<i>P. aeruginosa</i> (#) <i>P. aeruginosa</i> (+)	Fair	Decreased	(-)	(-)	IPM/CS (Poor)
4	M.F.	58 M	RTI IIP+AM	1.6 × 2	D.I.	7	22.4	N.F. N.F.	Fair	Unknown	(-)	Eosinophilia (1→7)	CTM (Poor)
5	N.T.	63 M	Pneumonia Diabetes mellitus	1.6 × 2	D.I.	10	32.0	<i>E. coli</i> * (6 colonies) N.F.	Excellent	Eradicated	(-)	(-)	(-)
6	M.T.	63 M	Pneumonia (-)	3.2 × 2	D.I.	13	76.8	<i>S. aureus</i> (+) <i>S. pneumoniae</i> (a few) <i>S. aureus</i> (2 colonies)	Good	Decreased	(-)	(-)	AMPC (Poor)
7	M.S.	57 F	Pneumonia Lung cancer	1.6 × 2	D.I.	14	44.8	<i>H. influenzae</i> * (6 colonies) N.F.	Good	Eradicated	(-)	(-)	(-)
8	S.M.	69 F	Pneumonia Pickwickian syndrome	1.6 × 2	D.I.	11	35.2	N.F. N.D.	Good	Unknown	(-)	(-)	(-)
9	M.K.	53 F	RTI DPB	1.6 × 2	D.I.	18	57.6	GNF-GNR (+) N.F.	Good	Eradicated	(-)	(-)	BAPC (Poor)
10	K.W.	51 F	RTI DPB	1.6 × 2	D.I.	9	27.2	<i>H. influenzae</i> (#) N.F.	Good	Eradicated	(-)	(-)	MINO (Poor)

RTI : Respiratory tract infection, DPB : Diffuse panbronchiolitis, AM : Atypical mycobacteriosis, IIP : Idiopathic interstitial pneumonia
N.F. : Normal flora, N.D. : Not done * : Strain isolated from TTA, (#), (##), * : Causative organism.

Table 1-2 Clinical effect of BRL 28500

Case	Name	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Isolated organisms (Before After) (Bacterial count)	Effect		Abnormal laboratory findings	Pretreatment (Clinical effect)		
				Daily dose (g×times)	Route	Duration (days)		Total dose (g)	Clinical			Bacterio- logical	
11	A.O.	42 F	RTI DPB	1.6×2	D.I.	19	59.2	<i>H. influenzae</i> (##) N.F.	Good	Eradicated	(-)	GOT ↑ (8→29)	BAPC (Poor)
12	K.M.	61 F	RTI Bronchiectasis	1.6×2	D.I.	16	48.0	<i>P. aeruginosa</i> (a few) <i>P. aeruginosa</i> (##) <i>E. coli</i> (##)	Fair	Persisted	(-)	(-)	
13	S.W.	63 M	RTI Bronchiectasis	3.2×2	D.I.	16	102.4	N.F. <i>P. aeruginosa</i> (##)	Fair	Replaced	(-)	(-)	
14	K.H.	50 M	RTI DPB	1.6×2	D.I.	15	48.0	<i>Staphylococcus</i> sp. (+) <i>Staphylococcus</i> sp. (##)	Fair	Persisted	(-)	(-)	
15	Y.I.	68 F	RTI DPB	1.6×2 1.6×3	D.I.	15 18	134.4	<i>P. aeruginosa</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (##)	Fair	Persisted	(-)	(-)	
16	T.K.	64 M	RTI DPB	1.6×2	D.I.	9	28.8	<i>P. vulgaris</i> (+) GNF-GNR (+) <i>P. vulgaris</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+)	Fair	Persisted	(-)	(-)	
17	T.O.	73 M	Pneumonia CPE	1.6×2	D.I.	2	6.4	<i>S. aureus</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (##) N.D.	Poor	Unknown	(-)	(-)	
18	T.I.	68 M	RTI DPB	3.2×2	D.I.	3	19.2	<i>P. aeruginosa</i> (##) N.D.	Poor	Unknown	(-)	N.D.	
19	R.O.	49 M	RTI DPB	1.6×2	D.I.	10	32.0	N.F. N.F.	Poor	Unknown	(-)	(-)	
20	H.I.	41 M	RTI DPB	3.2×2	D.I.	12	73.6	<i>P. aeruginosa</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (##)	Poor	Persisted	(-)	(-)	Eosinophilia (7→17)

RTI: Respiratory tract infection, DPB: Diffuse panbronchiolitis, CPE: Chronic pulmonary emphysema, N.F.: Normal flora, N.D.: Not done, (+): Normal flora, (##): Not done, (*): Causative organism.

Table 1-3 Clinical effect of BRL 28500

Case Name	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment			Isolated organisms (Before After)	Effect		Adverse effect	Abnormal laboratory findings	Pretreatment (Clinical effect)
			Daily dose (g×times)	Route	Duration (days)		Total dose (g)	Clinical			
21	Y.K. M	ABPA (-)	1.6×2	D.I.	5	16.0	Aspergillus sp. N.D.	Unevaluated	Unevaluated	(-)	(-)
22	A.N. F	Pneumonia Bronchial asthma	1.6×2	D.I.	8	25.6	<i>K. pneumoniae</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (##) <i>E. cloacae</i> (##) (-)	Good	Eradicated	(-)	BAPC (Poor)
23	K.T. M	Pneumonia Bronchiectasis	1.6×2	D.I.	21	64.0	N.D. N.F.	Good	Unknown	(-)	(-)
24	K.G. M	Pneumonia (-)	1.6×2	D.I.	5	12.8	N.F. N.D.	Good	Unknown	(-)	(-)
25	Y.K. M	RTI CPE	1.6×2	D.I.	14	43.2	N.F. N.F.	Good	Unknown	(-)	(-)
26	F.B. M	RTI CPE	1.6×2	D.I.	14	43.2	N.F. N.F.	Good	Unknown	(-)	CZX (Poor)
27	R.S. M	RTI DPB	3.2×2	D.I.	15	92.8	<i>P. aeruginosa</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (##)	Fair	Persisted	(-)	OFLX (Reoccurred)
28	I.M. F	RTI DPB	1.6×2	D.I.	17	52.8	N.F. N.F.	Poor	Unknown	(-)	CAZ (Poor)
29	Y.K. F	Mycoplasma pneumonia (-)	1.6×2	D.I.	8	24.0	N.F. N.F.	Unevaluated	Unknown	Eruption	(-)

RTI : Respiratory tract infection, DPB : Diffuse panbronchiolitis, CPE : Chronic pulmonary emphysema,
 ABPA : Allergic bronchopulmonary aspergillosis, N.F. : Normal flora, N.D. : Not done, (#), (##), * : Causative organism.

Table 2 Underlying Diseases of 27 cases

	R.T.I.	Pneumonia
Diffuse panbronchiolitis	13	
Bronchiectasis	3	1
Chronic pulmonary emphysema	2	1
Bronchial asthma		1
Ideopathic interstitial pneumonia	1	
Atypical mycobacteriosis		
Lung cancer		1
Diabetes mellitus		1
Pickwickian syndrome		1
None		2
Total	19	8

なった。

副作用に関しては、発熱、発疹、消化器症状などの臨

床症状を、検査所見に関しては血液生化学、血算等を本剤投与前後で調べた。

III. 成績

1. 肺炎

Table 3 に示すように、肺炎 8 例中著効 1 例、有効 6 例、無効 1 例で、有効率は 87.5% であった。起炎菌の判定が可能であったのは 3 例で、症例 5 は TTA により *E. coli* が検出された。症例 17 は *S. aureus* と *P. aeruginosa* の、症例 22 は *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae* の複数菌検出例であった。治療効果はそれぞれ著効、無効、有効であり、細菌学的効果は症例 5 と症例 22 で菌消失をみた。

β -lactamase 産生 *K. pneumoniae* を含む複数菌が検出され、本剤が有効であった急性肺炎症例を提示する (Fig. 1)。

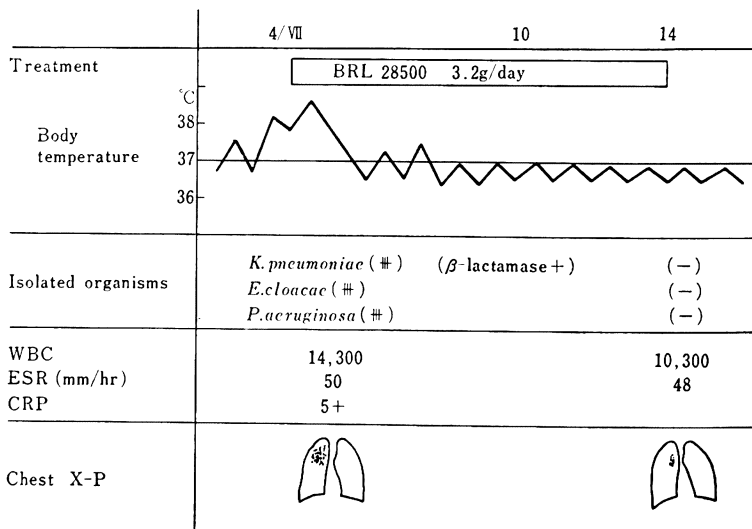
症例 22 A. N. 75 歳、女、急性肺炎

昭和 54 年より気管支喘息発作があり、昭和 59 年 6 月 28 日、呼吸困難発作の増悪があり当科に入院した。

Table 3 Clinical efficacy of BRL 28500

	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
Pneumonia (8 cases)	1	6	0	1	87.5%
RTI (19 cases)	0	7	8	4	36.8%
Total (27 cases)	1	13	8	5	51.8%

Fig. 1 Acute Pneumonia A. N. 75 y. F.



気管支拡張剤の投与により呼吸困難は改善したが、7月4日より38.5°Cの発熱があり、胸部X線写真上右上肺野に浸潤影を認め、急性肺炎と診断した。喀痰より *K. pneumoniae* (卅), *E. cloacae* (卅), *P. aeruginosa* (卅) が検出された。*K. pneumoniae* は β -lactamase 陽性であり、TIPC の MIC は 50 μ g/ml, BRL 28500 の MIC は 6.25 μ g/ml であった (10^8 cells/ml 接種時)。7月5日より BRL 28500 1.6g 1日2回の点滴静注を開始したところ、翌日には解熱し、7月13日には胸部X線所見ならびに検査所見も改善し、菌消失をみた。副作用もみられず有効と判定した。

2. 気道・中間領域感染症

気道・中間領域感染症 19 例中著効なし、有効7例、やや有効8例、無効4例で有効率 36.8% であった (Table 3)。

起炎菌の判定が可能であったものは7例で、いずれも DPB の気道・中間領域感染症であった。起炎菌別にみ

ると *P. aeruginosa* 5 例中 (うち TTA を施行した1例を含む)、有効1例、やや有効3例、無効1例であった。*H. influenzae* 2 例中有効2例であった。

細菌学的効果では、*P. aeruginosa* 5 例中菌消失なし、減少2例、不変2例、不明1例であった。*H. influenzae* 2 例はいずれも菌消失をみた。

肺炎を含めた全症例の分離菌と臨床効果、細菌学的効果を Table 4 に示す。

以上、呼吸器感染症 27 例における BRL 28500 の治療成績は、著効1例、有効13例、やや有効8例、無効5例で有効率 51.8% であった。

3. 分離菌の β -lactamase 産生能と分離菌に対する BRL 28500 および TIPC の MIC (Table 5)。

β -lactamase は 13 菌株で測定され、5 株で陽性であった。その内訳は *P. aeruginosa* 3 株、*S. aureus* および *K. pneumoniae* がそれぞれ1株であった。

これら β -lactamase 陽性株について、BRL 28500 と

Table 4 Correlation between clinical isolates and clinical or bacteriological effect

Isolated organisms	No. of cases	Clinical effect				Bacteriological effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor	Eradicated	Decreased	Unchanged	Unknown
<i>P. aeruginosa</i>	7		2 (1*)	3	2 (1**)	(1*)	2	2	2 (1**)
<i>H. influenzae</i>	3		3			3			
<i>E. coli</i>	1	1				1			
<i>S. aureus</i>	1				(1**)				(1**)
<i>K. pneumoniae</i>	1		(1*)			(1*)			
<i>E. cloacae</i>	1		(1*)			(1*)			

(* , ** : Mixed Infections)

Table 5 MICs and β -lactamase activities of the isolates

Case No.	Isolates	MIC (μ g/ml)				β -lactamase
		BRL 28500		TIPC		
		10^8	10^6	10^8	10^6	
6	<i>S. aureus</i>	100	25	200	200	+
17	<i>S. aureus</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	-
5	<i>E. coli</i>	1.56	1.56	1.56	1.56	-
22	<i>K. pneumoniae</i>	12.5	6.25	100	50	+
22	<i>E. cloacae</i>	1.56	1.56	1.56	1.56	-
10	<i>H. influenzae</i>	0.78	0.39	0.78	0.39	-
18	<i>P. aeruginosa</i>	50	25	50	25	+
2	<i>P. aeruginosa</i>	0.2	0.2	0.39	0.2	-
3	<i>P. aeruginosa</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	-
15	<i>P. aeruginosa</i>	400	200	400	200	-
17	<i>P. aeruginosa</i>	50	50	50	50	-
22	<i>P. aeruginosa</i>	50	25	25	25	+
27	<i>P. aeruginosa</i>	50	50	50	50	+

Table 6-1 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate ($10^6/\text{mm}^3$)	S-GOT (KU)	S-GPT (KU)	Al-Pase (KAU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)
1	Before	397	12.1	36.8	23,200	1	0	81	11	7	31.6	11	5	3.2	1.0	10	0.7	138	3.8	99
	After	411	12.8	38.1	6,600	0	0	36	63	1	33.8	17	14	2.9	0.4	11	0.6	140	4.3	103
2	Before	520	15.7	45.8	6,900	2	0	76	16	6	20.0	22	23	6.9	0.8	14	1.3	144	4.3	105
	After	526	15.9	47.5	6,500	1	0	77	17	5	21.0	24	32	6.8	1.2	11	1.3	145	4.5	107
3	Before	459	14.2	42.6	7,100	4	2	64	26	4	33.6	16	9	6.0	0.5	11	0.9	142	4.2	102
	After	491	14.8	45.1	9,600	1	3	74	19	3	30.0	13	8	6.1	0.5	11	0.9	142	4.2	102
4	Before	442	13.1	39.9	7,900	1	3	78	8	10	54.6	10	8	6.5	0.9	7	0.9	134	4.5	94
	After	469	13.4	41.3	8,900	7	2	67	16	8	54.4	9	9	6.7	0.6	8	1.0	137	4.7	95
5	Before	388	11.2	34.2	15,400	0	0	86	11	3	16.5	13	9	5.4	0.6	13	0.9	136	3.6	98
	After	423	12.3	36.4	5,300	1	1	64	30	4	28.4	15	7	5.5	0.5	13	0.9	138	4.0	99
6	Before	414	12.9	39.9	13,000	0	0	83	12	5	27.6	10	8	6.5	0.5	24	1.2	139	4.1	102
	After	371	11.5	35.2	5,900	3	0	74	20	3	30.0	27	11	5.9	0.4	9	1.0	139	4.6	103
7	Before	352	11.1	33.5	8,300	0	0	79	17	4	21.0	7	5	3.8	0.6	12	0.8	139	3.8	105
	After	347	11.0	32.9	6,900	0	0	67	27	6	28.8									
8	Before	484	13.7	41.9	12,000	0	0	82	14	3	21.1	11	6	6.7	1.1	8	0.9	138	3.3	101
	After	440	12.6	37.9	5,600	0	0	67	30	3	24.7	13	7	6.5	1.0	9	0.9	137	3.6	100
9	Before	445	14.4	42.8	10,200	0	1	75	13	11	29.3	9	9	8.0	0.4	14	0.7	144	4.7	100
	After	414	13.2	39.2	7,200	0	0	73	18	9	28.0	9	6	6.6	0.4	11	0.6	141	4.5	104
10	Before																			
	After	424	10.9	33.5	5,500	2	0	52	43	3	44.2	15	8	5.4	0.5	11	0.9	140	4.9	104
11	Before	469	13.5	41.7	5,500	5	1	61	29	4	38.7	8	7	5.3	0.3	12	0.6	141	5.1	104
	After	477	13.9	42.6	7,000	4	1	56	32	7	34.2	29	22	6.1	0.6	12	0.6	141	4.8	102
12	Before	335	10.9	33.1	4,300	9	1	67	17	6	38.8	27	17	4.4	0.4	13	0.6	141	4.7	106
	After	358	11.6	34.8	5,800	9	1	45	43	2	29.2	16	9	4.5	0.4	15	0.5	143	3.9	107
13	Before	489	14.8	46.1	5,400	1	1	50	43	5	28.3	16	11	4.4	0.4	18	1.2	141	5.3	103
	After	500	15.0	47.2	5,500	4	2	47	43	4	20.5	17	10	4.1	0.6	16	1.2	140	4.7	99

Table 6-2 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ⁶ /mm ³)	S-GOT (KU)	S-GPT (KU)	Al-Pase (KAU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)
14	Before	370	11.8	36.5	6,900	2	0	61	28	8	28.3	12	7	4.6	0.3	12	0.9	143	3.9	100
	After	400	12.8	39.0	6,400	1	0	68	23	8	32.5	12	7	5.1	0.4	10	0.8	144	4.3	98
15	Before	417	11.9	36.7	13,000	0	0	81	12	6	30.1	7	2	6.3	0.3	10	0.6	138	4.1	90
	After	390	11.4	34.7	9,000	0	0	68	21	11	25.1	9	4	6.8	0.3	11	0.5	143	4.5	92
16	Before	604	17.6	54.6	10,400	0	0	69	30	1	26.8	10	5	8.4	1.0	15	0.9	140	4.7	101
	After	546	15.8	49.2	8,800	5	2	63	22	8	28.2	10	3	8.4	0.9	15	0.9	140	4.8	100
17	Before	446	13.0	40.1	14,000	0	0	95	2	2	30.5	17	14	15.2	0.8	55	1.6	141	4.9	90
	After	371	10.8	33.9	12,100	0	0	97	2	1	18.2	16	9	13.8	0.8	38	1.2	148	2.8	91
18	Before	482	15.2	46.0	7,900	1	0	75	20	4	27.5	14	9	6.6	0.7	19	0.7	139	4.9	95
	After																			
19	Before	548	17.0	51.8	6,100	0	0	74	22	4	21.0	24	22	12.0	0.6	33	1.0	142	4.8	97
	After	516	15.9	48.7	9,200	1	0	59	36	4	22.7	24	33	12.6	0.8	26	0.9	144	4.9	92
20	Before	495	14.8	45.3	8,400	7	1	56	31	5	42.7	12	6	5.9	1.2	23	1.2	142	4.0	102
	After	458	13.8	41.6	5,800	17	0	44	31	5	35.0	12	5	5.5	0.5	22	1.1	141	4.1	103
21	Before	412	11.9	36.6	7,900	4	0	87	6	3	40.8	9	4	8.2	0.5	19	1.7	139	4.7	101
	After	390	11.0	34.5	7,100	2	2	82	11	3	39.9	12	5	7.2	0.6	14	0.9	137	4.4	98
22	Before	424	11.9	35.9	14,300	0	0	88	8	4	24.7	12	14	3.4	0.3	24	1.2	133	4.0	95
	After	400	11.1	33.4	10,300	0	0	70	26	4	32.1	12	15	3.7	0.3	26	1.0	137	4.2	101
23	Before	425	12.2	36.8	3,600	0	0	76	16	8	42.0	15	7	6.2	0.4	10	0.7	138	4.7	98
	After	421	12.4	37.4	4,200	0	1	64	33	2	20.3	18	11	6.7	0.7	12	0.7	140	4.3	103
24	Before	501	14.7	44.0	7,700	1	0	73	21	5	14.8	12	11	4.5	0.7	11	0.9	138	4.6	104
	After	479	13.9	41.1	6,600	3	0	72	20	5	14.7	15	15	4.8	0.5	9	0.9	141	4.8	105
25	Before	580	13.8	44.3	11,000	0	0	86	8	6	36.9	14	11	3.9	0.5	35	1.2	139	4.1	99
	After	545	13.0	41.5	14,500	1	0	64	29	6	39.6	13	9	3.8	0.7	28	0.9	141	3.9	101

Table 6-3 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ⁶ /mm ³)	S-GOT (KU)	S-GPT (KU)	Al-Pase (KAU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)
26	Before	470	13.8	43.0	16,800	1	3	84	8	4	70.1	11	5	5.5	0.9	18	1.0	138	5.2	100
	After	432	12.8	38.9	21,300	3	4	77	8	8	67.9	15	6	6.2	0.7	21	1.0	136	5.1	98
27	Before	489	13.4	41.1	10,000	0	0	55	43	2	26.4	18	6	6.5	0.6	13	1.2	141	4.7	101
	After	513	13.7	43.5	9,400	1	0	53	41	5	26.3	22	13	6.1	0.7	16	1.1	140	5.2	99
28	Before	381	9.5	29.6	8,400	16	1	66	10	7	35.4	12	6	6.3	0.3	21	0.8	137	4.7	100
	After	384	9.3	30.1	8,900	0	2	67	28	3	39.9	9	5	5.8	0.2	24	0.9	140	4.4	104
29	Before	391	12.2	36.4	5,000	0	0	78	24	8	14.9	16	14	7.2	0.7	7	0.9	135	4.1	103
	After	332	10.3	30.6	7,200	0	0	83	16	1	23.7	23	14	7.2	0.4	15	0.8	133	4.3	103

TIPC の MIC (いずれも 10⁶ cells/ml 接種時) を比較すると, *K. pneumoniae* では TIPC の MIC が 50 µg/ml であり, BRL 28500 は 6.25 µg/ml と低値であった。 *S. aureus* では TIPC の MIC が 200 µg/ml であり, BRL 28500 は 25 µg/ml であった。 *P. aeruginosa* 3 株では両者の MIC に差はみられず, 25~50 µg/ml であった。 β-lactamase 陰性株では, 両薬剤の MIC に殆ど差はみられなかった。

4. 副作用

副作用として 1 例で投与 11 日目に軟便を見たが, 継続投与可能であり, 投与終了後, 改善した。また, 1 例で投与 9 日目に発疹を認めたが, 投与中止後, 消失した。

臨床検査成績では, GOT, GPT の上昇を各 1 例に, 好酸球増多を 2 例に認めたが, いずれも軽度であり, 投与終了後, 改善した (Table 6)。

IV. 考 案

BRL 28500 は CVA と TIPC を 1:15 の割合で配合した注射用抗生物質製剤であり, CVA の β-lactamase 阻害作用により抗菌スペクトラムの拡大が計られている。 TIPC 自体は Cephalosporinase 型の β-lactamase に対して安定であるが, CVA の阻害作用の強い Penicillinase 型の β-lactamase には加水分解をうけやすく, これらの配合剤である BRL 28500 は全ての型の β-lactamase に対して安定性をもつ¹⁾。

呼吸器感染症 29 例に本剤 1 日 3.2~6.4 g の点滴静注を 2~33 日行い臨床効果を検討したが, 効果判定可能な 27 例で, 有効率は気道・中間領域感染症では 36.8%, 肺炎では 87.5% であった。

気道・中間領域感染症は肺炎に比して有効率が低率であるが, その理由として対象 19 例中 13 例 (約 70%) がびまん性汎細気管支炎であり, その過半数が既に行った多くの抗生物質療法に抵抗性の緑膿菌による気道・中間領域感染症であることなどが挙げられる。

TIPC 耐性の緑膿菌に対しては CVA の併用によってもその抗菌力の増強は得難く^{2,3)}, 今回の緑膿菌感染例に対する効果は TIPC そのものの治療効果を反映した結果と考えられる。

β-lactamase 産生の *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides fragilis* などに対しては CVA の添加によりその抗菌力の増強が認められている³⁾。

今回の検討では, 症例 6 において β-lactamase 陽性の *S. aureus* が分離された。菌数が少なくその起炎菌としての意味づけは不明であるが, その MIC は TIPC に比して本剤で低く, CVA の併用効果と考えられ, 臨床的にも有効であった。

症例 22 では β-lactamase 陽性の *K. pneumoniae*

を含む複数菌が検出されたが、*K. pneumoniae* に対する MIC は TIPC の 50 $\mu\text{g/ml}$ に比して本剤で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と低く、抗菌力に差がみられた。細菌学的効果では *K. pneumoniae* の消失を認め、臨床的にも有効であった。

最近の β -lactamase 産生菌の分離頻度は当院の *S. aureus* 85 株では 83.5% である⁴⁾。また、出口らの集計においても *S. aureus* で 92.0%、*Klebsiella* spp. で 98.0%、*H. influenzae* で 18.0%、*B. catarrhalis* で 36.0% の β -lactamase 産生菌が認められており⁵⁾、これらの耐性菌に対する本剤の効果が期待される。

副作用としては重篤なものはみられず、軟便と発疹を 1 例ずつ認めた。臨床検査値異常では GOT、GPT の上昇を各 1 例に、好酸球増多を 2 例に認めたが、いずれも軽度であり、投与終了後、いずれも改善した。

以上より、耐性菌を含めた呼吸器感染症に対して BRL 28500 の有用性が考えられた。

文 献

- 1) 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

- 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) VAN LANDUYT, H. W; B. DENOLF & A. LAMBERT : Comparative activity of ticarcillin and ticarcillin plus clavulanic acid against β -lactamase-producing clinical isolates. *Proceedings of the 12th International Congress of Chemotherapy.* 1 : 767~770, 1981.
- 4) 中谷龍王，吉村邦彦，中森祥隆，蝶名林直彦，中田紘一郎，谷本普一，杉 裕子：臨床分離 *Staphylococcus aureus* の β -lactamase 産生能と薬剤感受性。第 33 回日本化学療法学会総会，東京，1985
- 5) 出口浩一，他：(3施設)：日常診療レベルの呼吸器感染症由来臨床分離株の BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) に対する感受性：J. J. *Antibiot.* 38. 2797~2808, 1985

CLINICAL STUDIES ON BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

TATSUO NAKATANI, KUNIHICO YOSHIMURA, NAHIKO CHONABAYASHI,
YOSHITAKA NAKAMORI, KOICHIRO NAKATA and HIROICHI TANIMOTO
Department of Pulmonary Diseases, Toranomon Hospital

HIROKO SUGI

Clinical Laboratory, Toranomon Hospital

The therapeutic efficacy of BRL 28500 (ticarcillin plus clavulanic acid) in the treatment of patients with respiratory tract infections was evaluated.

The subjects examined comprised eight patients with acute pneumonia and nineteen patients with various respiratory tract infections who received doses of BRL 28500 ranging from 3.2~6.4 g administered b. i. d. by drip infusion.

The clinical effects were assessed as excellent in 1 case, good in 13 cases, fair in 8 cases and poor in 5 cases. The efficacy rate was therefore 51.8%.

Regarding adverse reactions, loose stools were observed in one case and a skin rash in one case, which improved rapidly after withdrawal of the drug.

In two cases, slight transient abnormalities in liver function tests were observed and in two other cases, slight eosinophilia was seen.

In conclusion, BRL 28500 is an effective antibiotic in the treatment of respiratory tract infections.