

内科領域における BRL 28500
(Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

安達正則・小林芳夫・藤森一平

川崎市立川崎病院内科

Clavulanic acid と Ticarcillin を 1:15 で配合した注射用抗生剤である BRL 28500 を呼吸器感染症および尿路感染症等に使用し、その効果と副作用を検討した。対象は 13 例で男性 8 例、女性 5 例、年齢は 24 歳から 86 歳までで、平均 57.6 歳であった。感染症の内訳は急性気管支炎 1 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例、急性肺炎 7 例、肺膿瘍 1 例、慢性腎盂腎炎の急性増悪 2 例、急性関節炎 1 例であった。

臨床効果の判定可能であった 11 例において急性気管支炎 1 例では有効、慢性気管支炎の急性増悪 1 例では有効、急性肺炎 5 例では 1 例著効、4 例有効、肺膿瘍の 1 例では有効であった。慢性腎盂腎炎の急性増悪の 2 例では 1 例有効、1 例やや有効であった。急性関節炎の 1 例ではやや有効であった。有効率は 81.8% であった。起炎菌を同定しえた 4 例では菌消失 2 例、菌不変 2 例であった。

副作用は 13 例について検討したが、臨床的副作用は認めなかった。本剤投与前後における臨床検査値の異常は急性肺炎の 1 例で本剤 1 日 3.2 g 3 日間投与後に GOT 28 IU から 33 IU, GPT 23 IU から 80 IU と軽度の上昇を認めたが、本剤中止後正常化した。これらの結果から本剤は臨床効果に優れ、比較的安全な薬剤であり、内科領域の感染症において十分な有用性があると考えられた。

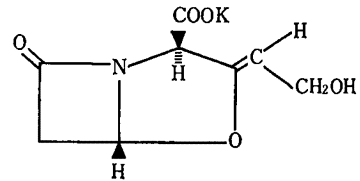
BRL 28500 は β -lactamase 阻害剤 Clavulanic acid (CVA) と半合成 penicillin 系抗生剤 Ticarcillin (TIPC) を 1:15 の比率で配合した注射用抗生剤である¹⁾。CVA, TIPC の化学構造式等は Fig. 1 に示した通りである。

TIPC は嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し、広範囲の抗菌スペクトラムを有する¹⁾。すなわち、*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Branhamella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Peptococcus prevotii*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Proteus mirabilis*, *Providencia Harding*, *Haemophilus influenzae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Shigella sonnei* 等に対して強い抗菌力を有する¹⁾。その臨床効果と安全性についてはすでに確立され市販されている。また TIPC は *Enterobacter* 属、*E. coli* および *Pseudomonas aeruginosa* の産生する β -lactamase に対しては安定であるが、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae* の産生する β -lactamase に対しては不安定である¹⁾。

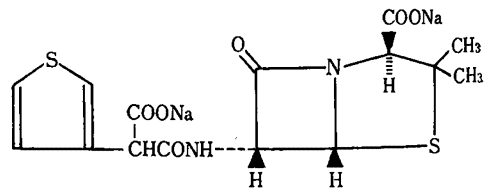
一方、CVA は *Streptomyces clavuligerus* によって

産生される β -lactam で、抗菌活性は弱い¹⁾が β -lactamase 阻害作用を有し、*S. aureus*, *Bacteroides fragilis*,

Fig. 1 Chemical structure of Clavulanic acid and Ticarcillin



Generic name : Potassium clavulanate
Molecular formula : $C_9H_9KNO_5$
Molecular weight : 237.25



Generic name : Sodium ticarcillin
Molecular formula : $C_{15}H_{14}N_2Na_2O_6S_2$
Molecular weight : 428.38

E. coli, *Klebsiella* 属, *Proteus* 属, *Shigella* 属, *Haemophilus* 属等の産生する β -lactamase を阻害する¹⁻³⁾。CVA の β -lactamase 阻害作用は強力で CVA は $10 \mu\text{g/ml}$ 以下の低濃度でも, TIPC 等現在市場に出されている多くの β -lactam 系抗生剤の β -lactamase 産生菌に対する抗菌活性を増強する²⁾。

このような成績をふまえて, 内科領域の感染症において本剤の効果と副作用等を含め, その臨床の有用性について検討したので, その成績について報告する。

I. 対象並びに方法

対象: BRL 28500 投与症例は昭和 58 年 12 月から昭和 59 年 9 月までの間に, 川崎市立川崎病院内科に入院または外来通院した 13 例である。性別では男性 8 例, 女性 5 例で, 年齢は 24 歳から 86 歳で, 平均 57.6 歳であった。

感染症の内訳は急性気管支炎 1 例, 慢性気管支炎の急性増悪 1 例, 急性肺炎 7 例, 肺膿瘍 1 例, 慢性腎盂腎炎の急性増悪 2 例, 急性関節炎 1 例であった。

薬剤投与方法: BRL 28500 を 1 回 1.6 g または 3.2 g を 1 日 2 回または 3 回, 1 日量として 3.2 g から 6.4 g を生理食塩液 100 ml または Solita T 3 液 200 ml に溶解し, 60 分から 90 分かけて点滴静注した。投与期間は 3~14 日間, 平均 9.7 日間で, 投与総量は 9.6 g から 67.2 g であった。

効果判定は臨床的には呼吸器感染症の場合には発熱, 咳嗽, 喀痰の量および性状などの臨床症状に加え胸部レントゲン所見, 赤沈, CRP, 白血球数などの改善から,

また尿路感染症の場合には尿沈渣所見, 赤沈, CRP, 白血球数などの改善から著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に判定した。細菌学的な効果は消失, 減少, 不変, 菌交代の 4 段階に判定した。

II. 成績

BRL 28500 投与症例を Table 1 に示した。症例 1 は急性気管支炎の症例, 症例 2 は慢性気管支炎の急性増悪の症例で, 咳嗽, 喀痰量の減少, 喀痰性状の改善, 解熱を認め, いずれも有効であった。症例 2 では喀痰培養で *Pseudomonas* sp. を検出したが, 本剤投与後も不変であった。症例 3 から症例 9 の 7 例は肺炎の症例で, 症例 6, 7 の 2 例はマイコプラズマ血清 CF 抗体価が 2 管以上の有意な上昇を認め, マイコプラズマ肺炎と確診され臨床効果判定より除外した。効果判定可能であった 5 例では症例 3 の 1 例で著効, 症例 4, 5, 8, 9 の 4 例で有効であった。喀痰培養で起炎菌を同定しえたのは症例 4 のみであるが, *Pseudomonas* sp. が検出され, 本剤投与後も不変であった。症例 10 は肺膿瘍の症例で, 糖尿病を基礎疾患とする 48 歳の男性例である。発熱, 咳嗽, 左胸痛を訴え, 胸部 X 線で左肺上葉に nivaue を伴う膿瘍を認め, 肺膿瘍と診断した。本剤 1.6 g を 1 日 3 回投与したところ 3 日目より解熱, 7 日目よりは胸痛も消失するなど臨床症状の改善, 胸部 X 線上膿瘍陰影改善から有効と判定した。本例の臨床経過を Fig. 2 に示した。これら呼吸器感染症 10 例では臨床効果の判定可能であった 8 例全例有効であった。

症例 11, 12 は慢性腎盂腎炎の急性増悪の症例で, 症

Fig. 2 A clinical course of Case 10
Case 10 Age 48 yrs., male Lung abscess

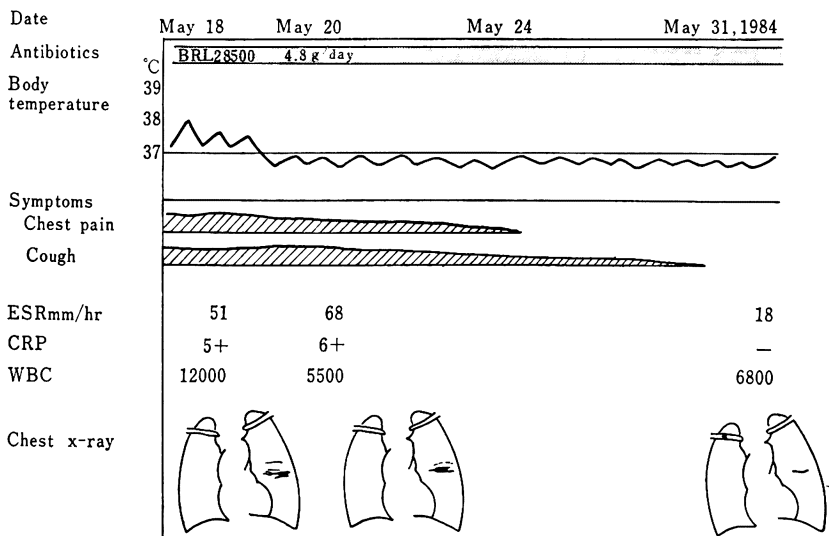


Table 1 Summary of cases treated with BRL28500

Case No.	Age	Sex	Infection	Clinical isolates	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse reaction
			Primary disease						
1	59	F	Acute bronchitis	Normal flora	1.6×2	8	Unknown	Good	(-)
			Pharyngeal cancer	Normal flora					
2	48	F	Chronic bronchitis	<i>Pseudomonas</i> sp.	3.2×2	10	Unchanged	Good	(-)
			Iron deficiency anemia	<i>Pseudomonas</i> sp.					
3	36	F	Acute pneumonia	Normal flora	1.6×2	12	Unknown	Excellent	(-)
			(-)	Normal flora					
4	58	M	Acute pneumonia	<i>Pseudomonas</i> sp.	1.6×3	13	Unchanged	Good	(-)
			Cerebral thrombosis	<i>Pseudomonas</i> sp.					
5	75	F	Acute pneumonia	Normal flora	1.6×3	13	Unknown	Good	(-)
			Diabetes mellitus	Normal flora					
6	24	M	Acute pneumonia	Normal flora	1.6×2	3	Unknown	Undetermined	(-)
			(-)	Normal flora					
7	37	M	Acute pneumonia	Normal flora	1.6×2	10	Unknown	Undetermined	(-)
			(-)	Normal flora					
8	86	F	Acute pneumonia	Normal flora	1.6×2	7	Unknown	Good	(-)
			Diabetes mellitus	Normal flora					
9	59	M	Acute pneumonia	Normal flora	1.6×3	8	Unknown	Good	(-)
			Cerebral thrombosis	Normal flora					
10	48	M	Lung abscess	Normal flora	1.6×3	14	Unknown	Good	(-)
			Diabetes mellitus	Normal flora					
11	77	M	Chronic pyelonephritis	<i>Pseudomonas</i> sp. >10 ⁵ /ml	1.6×3	10	Eradicated	Fair	(-)
			Cerebral thrombosis	(-)					
12	83	M	Chronic pyelonephritis	<i>Pseudomonas</i> sp. >10 ⁵ /ml	1.6×3	7	Eradicated	Good	(-)
			Myocardial infarction Renal failure	(-)					
13	59	M	Acute arthritis	N.D.	1.6×2	11	Unknown	Fair	(-)
			(-)						

Table 2 Clinical efficacy of BRL28500

Infections	Total	Excellent	Good	Fair
Respiratory tract infections	8	1	7	
Acute bronchitis	1			1
Chronic bronchitis	1			1
Acute pneumonia	5	1	4	
Lung abscess	1		1	
Chronic pyelonephritis	2		1	1
Acute arthritis	1			1

例11では基礎疾患として脳血栓を有し、尿培養において *Pseudomonas* sp. が 10^5 /ml 以上検出されたが、本剤投与後消失した。臨床的には解熱したが、腰痛や膿尿の改善が不十分で、やや有効と判定した。症例12は基礎疾患として急性心筋梗塞、慢性腎不全を有し、尿培養において *Pseudomonas* sp. が 10^5 /ml 以上検出され、本剤投与後消失した。臨床的にも有効であった。これら尿路感染症2例では1例有効、1例やや有効であった。

症例13は急性関節炎の症例で本剤投与後解熱傾向を認めたが平熱にはならず、関節の腫脹、疼痛もわずかに軽快したのみで、やや有効と判定した。

呼吸器感染症、尿路感染症および関節炎計13例中臨床効果の判定可能であった11例において1例が著効、8例が有効で、有効率は81.8%であった (Table 2)。

細菌学的効果は起炎菌を同定しえた4例において、菌消失2例 (*Pseudomonas* sp. を検出した慢性腎盂腎炎の急性増悪の2例)、不変2例 (*Pseudomonas* sp. を検出した慢性気管支炎の急性増悪、急性肺炎の各1例)であった。

III. 副作用

本剤投与中の副作用は13例について検討した。臨床的副作用は全く認めなかった。

検索しえた検査成績のうち末梢血、GOT、GPT、Al-P、BUN、Creatinine について本剤投与前後の変動を Table 3 に示した。症例3 (急性肺炎の症例) で本剤1日3.2g 12日間投与後に GOT が28 IU から52 IU と軽度の上昇を認めた。本例では GPT が投与前より57 IU と高く、投与5日後には32 IU と改善しており、慢性肝炎の natural course と考えられる。症例6 (急性肺

炎の症例) では本剤1日3.2g 3日間投与後に GOT が28 IU から33 IU、GPT が23 IU から80 IU と上昇した。本例におけるこの変動は本剤によるものと考えられる。症例8 (急性肺炎の症例) では本剤1日3.2g 7日間投与後に血小板数が 36.8 万/mm³ から 51.3 万/mm³ と増加した。この変動は炎症反応の過程に伴うものと考えられる。症例13 (急性関節炎の症例) では本剤投与後11日後に血小板数が 26.0 万/mm³ から 50.2 万/mm³ と増加を認めたが、原疾患のためと考えられる。

以上、本剤によると思われる副作用は認めず、臨床検査値異常では重篤なものは認めなかった。

IV. 考案

BRL 28500 を呼吸器感染症10例、尿路感染症2例および関節炎1例に投与し、呼吸器感染症で100%、尿路感染症で50%等、全体で81.8%と比較的高い有効率を得た。本剤は広い抗菌 spectrum を持ち、中等症から重症の感染症治療にすでに定評のある TIPC と β -lactamase 阻害剤 CVA を配合することにより TIPC の弱点であった β -lactamase に対する不安定性を克服し、優れた臨床効果を有する薬剤であると考えられる。また、臨床的副作用は全く認めず、臨床検査値に及ぼす影響としては GOT、GPT の軽度の上昇を1例に認めただけであった。

以上の結果から本剤は臨床効果に優れ、副作用および臨床検査値について検討した限りにおいては安全性の高い薬剤であり、内科領域の感染症において十分な臨床有用性があると考えられ、今後さらに検討するに値する抗生剤であると考えられた。

Table 3 Laboratory findings before and after treatment with BRL 28500

Case No.	RBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso (%)	Eosino (%)	Neut (%)	Lymph (%)	Mono (%)	Platelets ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	Before	412	11.4	34.9	0	0	79	17	4	33.3	8	0	69	16.7	0.4
	After	369	10.3	31.2	0	1	62	35	2	25.9	17	5	82	12.5	0.7
2	Before	423	10.0	31.6	0	0	74	24	2	47.9	15	5	99	11.0	0.8
	After	405	9.7	30.2	0	0	74	24	2	38.0	10	4	87	11.9	0.8
3	Before	446	12.7	39.4	0	0	75	22	3	45.1	28	57	203	11.4	0.7
	After	435	13.0	38.3	0	0	75	22	3	34.4	52	80	142	11.4	0.7
4	Before	547	16.8	51.4	0	0	74	23	3	27.7	16	9	178	10.2	0.7
	After	473	14.3	43.4	0	2	66	27	5	33.3	11	6	176	16.4	0.7
5	Before	415	12.5	37.8	0	0	76	22	2	15.3	35	29	129	25.5	2.0
	After	380	11.4	34.2	0	2	64	29	5	31.2	34	26	128	14.0	1.4
6	Before	498	15.1	45.9	0	0	80	15	4	17.4	28	23	67	12.6	1.2
	After	496	14.9	44.7	1	1	60	31	7	23.6	33	80	109	12.7	1.0
7	Before	483	14.8	45.5	0	0	66	31	3	46.6	17	27	143	12.9	1.3
	After	443	13.6	41.3	0	0	72	25	3	49.1	13	35	132	10.6	1.2
8	Before	304	9.1	27.3	0	0	72	25	2	36.8	17	9	77	20.2	1.2
	After	315	9.2	28.1	0	0	64	33	3	51.3	7	3	70	18.3	1.0
9	Before	542	15.9	47.4	0	0	84	12	4	22.8	16	7	205	17.0	0.6
	After	483	14.1	41.6	0	3	68	25	4	12.8	12	4	129	4.1	0.5
10	Before	500	14.5	45.5	0	0	62	34	4	46.3	11	8	239	14.8	1.0
	After	475	13.6	42.4	0	0	62	29	8	36.7	15	12	180	10.3	0.9
11	Before	460	14.1	42.8	0	0	65	29	5	29.5	19	9	121	11.4	1.3
	After	446	13.8	41.1	0	0	75	21	3	23.7	25	8	117	7.9	1.2
12	Before	350	9.7	29.1	0	0	67	31	2	36.1	28	10	99	27.6	1.7
	After	392	10.9	32.6	0	0	65	31	4	27.2	18	10	114	12.1	1.5
13	Before	387	12.7	38.4	0	0	68	27	5	26.0	13	7	99	16.9	1.2
	After	332	10.7	32.6	0	2	60	34	4	50.2	23	28	126	15.5	1.3

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, 東京, 1985
- 2) BROWN, A. G.; D. BUTTERWORTH & M. COLE, et al.: Naturally-occurring β -lactamase inhibitors with antibacterial activity. J. Antibiotics. 29: 668~669, 1976
- 3) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents Chemother. 11: 852~857, 1977

CLINICAL STUDIES ON BRL 28500

MASANORI ADACHI, YOSHIO KOBAYASHI and IPPEI FUJIMORI
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

BRL 28500, a combined drug of clavulanic acid, a β -lactamase inhibitor, and ticarcillin at a ratio of 1 to 15, was given to 13 patients with 1 case with acute bronchitis, 1 with chronic bronchitis, 7 with acute pneumonia, 1 with lung abscess, 2 with chronic pyelonephritis and 1 with acute arthritis at a daily dosage from 3.2 g to 6.4 g. The duration of chemotherapeutic period ranged from 3 to 14 days.

Two cases were excluded from clinical evaluation for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. The clinical efficacy was "excellent" in 1, "good" in 8, "fair" in 2 cases. Overall clinical efficacy rate reached 81.8%.

During this antibiotic administration, there observed a slight elevation of serum GOT and GPT in 1 case. This is only mild and transient.

These data suggest BRL 28500 will be one of the effective antibiotic parenterally administered without significant side effects on the clinical base.