

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の 内科領域感染症に対する臨床的検討

伊藤 章・浅田裕子・本村茂樹・大久保隆男

横浜市立大学医学部第一内科

神永陽一郎

横浜市立大学医学部中央検査室細菌部

Clavulanic acid と Ticarcillin の 1:15 の配合剤である BRL 28500 の基礎的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) 3名の呼吸器感染症患者に本剤 3.2g を点滴静注し、2名の喀痰中に Ticarcillin および Clavulanic acid の移行が確認された。

2) 呼吸器感染症 11例、敗血症 1例に本剤を投与し、著効 1例、有効 4例、やや有効 5例、無効 2例で、有効率は 42% であった。前投薬無効例および β -lactamase 産生菌による症例に対する有効率は、それぞれ 44.4% (4/9)、50.0% (2/4) であった。

3) 9例から菌が分離され、単独菌検出例は 5例、複数菌検出例は 4例で、細菌学的には消失 3例、減少 2例、菌交代 2例、不変 1例であった。

4) 副作用は特に認められず、また本剤によると思われる臨床検査値異常も認められなかった。

5) 他剤無効例、 β -lactamase 産生菌による感染症および TIPC 耐性菌による感染症に対して本剤は使用してみる価値がある抗生剤で、今後耐性菌の増加と共に、更に一層有用性が増すことであろう。

BRL 28500 は Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) を力価比 1:15 で配合した注射用抗生剤である。

CVA は英国ビーチャム社が開発した β -lactamase 阻害剤で、それ自体の抗菌力は弱く単独で臨床応用することはできないが、耐性菌の産生する β -lactamase (特に Penicillinase 型および Oxyimino cephalosporinase 型) と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久不活化する¹⁾。一方、TIPC はグラム陽性菌および陰性菌に対して強い殺菌力を有する Penicillin 系抗生物質で、主として中等症から重症の感染症に広く臨床応用され、その有効性・安全性が確認されている。TIPC は Penicillinase 型の β -lactamase には加水分解を受けやすく不安定であるが、Cephalosporinase 型の β -lactamase には安定である。したがって、TIPC と CVA の配合剤である BRL 28500 は全ての型の β -lactamase に安定となる²⁾。

また、BRL 28500 は良好な血清中濃度と尿中への排泄が認められ、連続投与においても蓄積性はない³⁾。

今回、このような特長を有する本剤を臨床的に応用する機会を得たので、呼吸器感染症および敗血症に対する臨床的検討成績ならびに血清中・喀痰中濃度について報

告する。

I. 研究方法

1. 血清中および喀痰中移行濃度

血清中および喀痰中移行濃度の測定は、肺癌の二次感染(症例 A: 77 歳, 男, 39.5 kg)、びまん性汎細気管支炎(症例 B: 62 歳, 男, 35.0 kg) および気管支拡張症(症例 C: 43 歳, 男, 46.0 kg) を有する肝・腎機能の正常な 3 例を対象に、本剤 3.2g (TIPC 3g+CVA 0.2g) を 250 ml 生理食塩水に溶解し、1 時間をかけ、点滴静注した。採血は投与後 2, 4, 6 時間目に、また採痰も可能な限り同時点に実施した。採取した検体については、血液は採取後早速に血清分離を行い、喀痰は均等化するため超音波で 1 分間処理し、試料とした。

濃度測定は、円筒平板法にて行い、TIPC の定量には *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10701 を検定菌とし、培地は Antibiotic medium No. 2 (Difco) を用い、一方、CVA の定量には *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 を検定菌とし、培地は Nutrient agar (Oxoid) に Benzyl penicillin を最終濃度 60 μ g/ml 加えたものを用いた。標準曲線は、血清中濃度の測定にはヒト血清を、喀痰中濃度の測定には 0.1 M Citrate buffer (pH 6.5) を用いて作製した。

2. 分離菌の β -lactamase 産生能および MIC の測定
臨床分離菌の β -lactamase 産生能を Nitrocefin を用いた変色基質法⁴⁾により、また MIC を日本化学療法学会標準法により測定した。

3. 臨床的検討

昭和 58 年 12 月から昭和 59 年 8 月までの間に当科に入院した呼吸器感染症 11 例および敗血症 1 例を対象として、本剤 1 回 3.2g を 1 日 2 回点滴静注し、その臨床効果、細菌学的効果および安全性を検討した。

臨床効果は、発熱、白血球数、好中球分画、CRP、血沈、胸部レントゲン所見、喀痰量、喀痰性状、咳、胸部ラ音などの臨床症状および分離菌の推移を基に、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に判定した。

細菌学的効果は、分離菌の消長により、消失、減少、不変、菌交代、不明の 5 段階に判定した。

副作用については、本剤投与後の自覚症状を、また臨床検査値についても、本剤投与前後の GOT、GPT、Al-P、BUN、Creatinine などの諸検査値に対する影響を可能な限り観察した。

II. 研究成績

1. 血清中および喀痰中移行濃度 (Table 1)

血清中濃度は、BRL 28500 点滴静注開始 2 時間後に TIPC は平均 55.36 $\mu\text{g/ml}$ 、CVA は平均 2.70 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後経時的に減少し、6 時間後に TIPC は平均 6.27 $\mu\text{g/ml}$ 、CVA は平均 0.35 $\mu\text{g/ml}$ が認められた。

一方、喀痰中へは、2 例で TIPC、CVA の移行が認め

Table 1 Serum and sputum levels of TIPC and CVA after drip infusion administration of 3.2g (1hr.) BRL28500

No.	Age Sex	Drug	Serum ($\mu\text{g/ml}$)			Sputum ($\mu\text{g/ml}$)			
			2 hr.	4 hr.	6 hr.	2 hr.	4 hr.	5 hr.	6 hr.
A	43 M	TIPC	78.94	20.04	10.02	N.D.	9.34	N.D.	4.30
		CVA	3.78	0.88	0.47	N.D.	0.79	N.D.	0.38
B	62 M	TIPC	45.56	14.35	5.86	3.59	N.D.	2.64	N.D.
		CVA	2.93	1.30	0.46	0.23	N.D.	<0.16	N.D.
C	77 M	TIPC	41.59	8.84	2.93	<1.56	<1.56	N.D.	<1.56
		CVA	1.40	0.30	0.13	<0.16	<0.16	N.D.	<0.16
Mean		TIPC	55.36	14.41	6.27	N.D.: Not done			
		CVA	2.70	0.83	0.35				

Table 2 Comparative MICs against clinical isolates

Case No.	Organisms	TIPC-disc sensitivity	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
			BRL28500		TIPC		TIPC+CVA (2)	
			10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶
1	<i>E. cloacae</i> *	##	0.78	0.78	0.78	0.78	3.13	1.56
2	<i>P. putida</i> **		100	100	100	100	100	100
	<i>A. lwoffii</i> **		1.56	0.78	6.25	6.25	1.56	0.78
4	<i>S. aureus</i>	+						
5	<i>S. aureus</i> **		25	25	100	50	25	12.5
8	<i>S. aureus</i>	##						
	<i>K. pneumoniae</i> **	#	12.5	12.5	400	200	12.5	12.5
9	<i>P. aeruginosa</i> *	##	12.5	6.25	25	12.5	25	25
10	<i>H. influenzae</i>	##						
11	<i>S. marcescens</i>	##						
12	<i>E. coli</i> **	+	100	50	800	800	200	100
	<i>B. fragilis</i>	-						

* : β -lactamase non-producing strains.

** : β -lactamase producing strains.

Table 3 Clinical results of BRL 28500

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying diseases)	Administration			Organisms isolated	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Pretreatment (clinical effect)
				Daily dose (g×times)	Duration (Days)	Route					
1	H.K.	64 M	Lung abscess (Lung cancer, Lung cyst)	3.2×2	17	D.I.	<i>E. cloacae</i> (##)→ <i>C. albicans</i> (+)	Replaced	Fair	(-)	CMZ, MINO (Reocurred)
2	M.H.	50 M	Secondary infection (Lung cancer)	3.2×2	22	D.I.	<i>P. putidus</i> (#) <i>A. lwoffii</i> (#) →N.F.	Eradicated	Poor	(-)	MZPC, SISO (Poor)
3	K.M.	28 F	Pneumonia (SLE)	3.2×2	13	D.I.	<i>S. epidermidis</i> (##) <i>C. albicans</i> (+) →N.D.	Unknown	Fair	(-)	PIPC, TOB (Poor)
4	T.T.	33 M	Pneumonia (AML)	3.2×2	10	D.I.	<i>S. aureus</i> (#) → <i>S. aureus</i> (+)	Decreased	Good	(-)	PIPC, AMK (Poor)
5	W.T.	84 F	Pneumonia (CCL, Cardiac insufficiency)	3.2×2	21	D.I.	<i>S. aureus</i> (##) → <i>S. aureus</i> (#)	Decreased	Good	(-)	MZPC, SISO (Poor)
6	N.N.	46 M	Pneumonia (Cardiac insufficiency, DIC, Ileus)	3.2×2	12	D.I.	N.F.→N.F.	Unknown	Poor	(-)	(-)
7	C.O.	35 M	Pneumonia (Pulmonary edema)	3.2×2	9	D.I.	N.F.→(-)	Unknown	Excellent	(-)	(-)
8	I.M.	49 M	Chronic bronchitis (Progressive muscular dystrophy, Multiple myeloma)	3.2×2	7	D.I.	<i>S. aureus</i> (+) <i>K. pneumoniae</i> (##) → <i>K. pneumoniae</i> (#)	Unchanged	Fair	(-)	IPM/CS (Poor)
9	M.H.	60 M	Diffuse panbronchitis	3.2×2	17.5	D.I.	N.F.→ <i>P. aeruginosa</i> (+)	Unknown	Fair	(-)	IPM/CS (Poor)
10	K.I.	63 M	Secondary infection (Lung cancer)	3.2×2	13	D.I.	<i>H. influenzae</i> (#) →N.F.	Eradicated	Good	(-)	PIPC (Poor)
11	A.K.	73 M	Secondary infection (Lung cancer)	3.2×2	9	D.I.	<i>S. marcescens</i> (#) → <i>X. maltophilia</i> (##) → <i>C. albicans</i> (#)	Replaced	Fair	(-)	IPM/CS (Poor)
12	I.H.	23 M	Sepsis (AML)	3.2×2	14	D.I.	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> →(-)	Eradicated	Good	(-)	CPZ, AMK (Poor)

N.F.: Normal flora N.D.: Not done

られた。症例Aでは投与4時間後に TIPC が 9.34 $\mu\text{g/ml}$ 、CVA が 0.79 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後に TIPC が 4.30 $\mu\text{g/ml}$ 、CVA が 0.38 $\mu\text{g/ml}$ 、症例Bでは2時間後に TIPC が 3.59 $\mu\text{g/ml}$ 、CVA が 0.23 $\mu\text{g/ml}$ 、5時間後に TIPC のみ 2.64 $\mu\text{g/ml}$ の値が認められた。

2. 分離菌の β -lactamase 産生能および MIC の測定
分離した起炎菌のうち、 β -lactamase 産生の同定を7株について行ったが、このうち β -lactamase 産生菌は5株であった (Table 2)。

血液由来の *E. coli* (症例12) は、 β -lactamase 産生株で、その MIC は TIPC に対しては 800 $\mu\text{g/ml}$ 以上と高度耐性を示したが、本剤に対しては 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。肺癌二次感染症 (症例2) から分離された β -lactamase 産生の *A. baumannii* の MIC は、TIPC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、BRL 28500 が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。同じ症例からの分離菌である *P. putida* も同様に β -lactamase 産生菌であったが、BRL 28500 および TIPC+CVA 2 $\mu\text{g/ml}$ の MIC は共に 100 $\mu\text{g/ml}$ と、TIPC 単独と同等であり、CVA 添

加による影響はみられなかった。また、肺炎例 (症例5) からの分離菌 *S. aureus* および慢性気管支炎例 (症例8) からの分離菌 *K. pneumoniae* も共に β -lactamase 産生菌であった。一方、肺膿瘍例 (症例1) からの分離菌 *E. cloacae* は β -lactamase 非産生菌であり、TIPC と BRL 28500 の MIC の差はほとんどみられなかった。

3. 臨床成績 (Table 3)

肺炎5例、肺膿瘍1例、慢性気管支炎1例、びまん性汎細気管支炎1例、肺癌の二次感染3例および敗血症1例、計12例に本剤を投与した。

男10例、女2例で、年齢は23歳から84歳までで、60歳未満が6例、60歳以上が5例であった。

11例で何らかの基礎疾患があり、肺癌4例、血液疾患3例、骨髄腫1例、SLE 1例、肺水腫1例、心疾患1例で、いずれも中等症から重症の疾患であった。

投与期間は、7日から22日まで、平均13.7日間であった。

臨床的には、著効1例、有効4例、やや有効5例、無

Table 4 Laboratory findings

Case No.		WBC	Neutro. (%)	RBC ($\times 10^4$)	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (mU/ml)	BUN (mg/dl)	Creatinine	CRP
1	B	9,300	82	272	24.5	26	26	204	8	1.1	4+
	A	7,800	78	255	29.8	20	15	229	9	1.2	5+
2	B	13,900	87	407	51.3	13	5	169	12	0.9	4+
	A	10,400	84	361	59.9	15	10	155	9	0.8	4+
3	B	1,400	14	279	9.7	140	49	314	24	0.8	3+
	A	500		275		114	47	639	18	0.7	1+
4	B	4,900	5	292	7.2	17	21	194	20	1.1	2+
	A	15,800	1	366	5.5	26	34	213	18	1.2	±
5	B	16,500	6	275	7.6	17	9	141	41	0.9	3+
	A	20,200	14	228	7.6	43	28	289	41	0.8	±
6	B	9,900	76	313	7.0	11	4	376	19	1.8	6+
	A	20,400	87	282	1.0	18	12	234	111	2.3	4+
7	B	10,200	66	475	30.0	20	98	118	19	1.1	5+
	A	9,500	57	478	31.6	26	62	121	19	1.3	-
8	B	9,100	71	287	17.7	22	20	156	30	0.7	±
	A	5,200	65	272	15.3	55	41	153	24	0.8	-
9	B	8,400	78	446	35.5	93	58	538	6	1.0	2+
	A	9,400	74	394		55	53	686	6	0.9	3+
10	B	4,200	67	289	25.4	36	14	142	20	1.3	3+
	A	5,800	62	269	31.4	30	12	185	17	1.2	1+
11	B	7,200	97	439	30.3	18	8	214	15	0.8	3+
	A	12,800	94	418	23.8	21	11	185	20	0.9	2+
12	B	1,400		182	0.7	14	8	66	15	0.4	5+
	A	1,300		153	0.5	15	19	84	25	1.0	3+

B: Before A: After

効2例で、有効率は41.7% (5/12)であった。

菌検索は全例で実施し、そのうち9例から起炎菌が検出され、単独菌感染の5例からは *S. aureus* 2株, *E. cloacae*, *H. influenzae*, *S. marcescens* 各1株が、また複数菌感染の4例からは, *P. putida*+*A.woffii*, *S. epidermidis*+*C. albicans*, *S. aureus*+*K. pneumoniae*, *E. coli*+*B. fragilis* が各1例から検出された。

細菌学的には、3例で消失、2例で減少、2例で菌交代、1例で不変、1例で新たに菌出現をみている。菌交代菌としては、*E. cloacae* が *C. albicans* へ、*S. marcescens* が *X. maltophilia*+*C. albicans* へ交代した。

本剤は9例の他剤無効例に投与されたが、うち4例に対して臨床的に有効であった。

β -lactamase 産生菌による4症例に対する臨床効果は、有効2例、やや有効1例、無効1例で、また細菌学的効果は、2例で消失、1例で減少、1例で不変であった。

副作用は特に認められなかった。

次に、本剤の臨床検査値への影響を Table 4 に示す。本剤投与後に正常値から異常値へ変動した例は、GOT 上昇2例 (症例5, 8), GPT 上昇3例 (症例4, 5, 8), Al-P 上昇1例 (症例5) および BUN 上昇2例 (症例6, 12) の計5例で認められたが、いずれも基礎疾患もしくは合併症による変動と考えられ、本剤投与による影響とは考えられなかった。

III. 考 按

CVA と TIPC を 1:15 の比率で配合した BRL 28500 は、 β -lactamase 産生菌により TIPC が無効となった症例に対して、CVA の β -lactamase 阻害効果を用いて TIPC 本来の抗菌力を回復させることを意図した薬剤である。

我々の検討した症例の中で β -lactamase 産生菌による症例は4例であったが、うち2例に対し本剤が有効であった。症例5, 12は、MZPC+SISO, CPZ+AMK の併用療法がいずれも無効であったにも拘らず、本剤が奏効した。症例12は TIPC 耐性の *E. coli* および *B. fragilis* による敗血症である。*E. coli* に対する BRL 28500 の MIC は 50 μ g/ml と、TIPC の 800 μ g/ml に比べ大幅に改善しているものの、かなり高い MIC を示している。しかし、斎藤によれば、本剤を 3.2g 点滴静注した場合の TIPC の血清中濃度は投与後2時間でも 70.03 μ g/ml を認めたとしており⁸⁾、この症例においても本剤の血清中濃度は約2時間にわたり起炎菌に対する MIC を凌駕し、菌消失をみたものと思われる。*B. fragilis* の MIC は不明であるが、これも同様の理由により消失したものと思われる。他方、症例2においては MZPC+

SISO が、症例8においては IMP/CS がいずれも無効のため本剤に変更したが、本剤も無効であった。

症例9は、血清中および喀痰中濃度の測定を行った症例である (Table 1, 症例B)。投与後検出された *P. aeruginosa* は β -lactamase 非産生菌で、本剤の MIC は 6.25 μ g/ml と低い値を示したが、本剤 3.2g 投与後の TIPC の喀痰中移行濃度は投与後2時間値で 3.59 μ g/ml、5時間値で 2.64 μ g/ml と *P. aeruginosa* の MIC を凌駕するに足りる濃度が得られなかった。患者の肺が長年にわたる DPB による器質的变化を生じたために、肺への十分な移行が果たせなかったものと推測される。

前投与無効例9例中4例で臨床的に有効であった。前投薬としては Penicillin 系は5例 (PIPC 3例, MZPC 2例) で、うち Aminoglycosides との併用が4例でなされていた。PIPC 単独 (症例10), PIPC+AMK (症例4), MZPC+SISO (症例5) 無効症例に対して、本剤は臨床的に有効であった。症例5の *S. aureus* は β -lactamase 産生の TIPC 耐性菌であることが確認されており、また症例4の *S. aureus* および症例10の *H. influenzae* も他の Penicillin 剤投与により臨床的改善をみないことから β -lactamase 産生菌症例と推測されるが、CVA の添加が有効に作用したものと考えられる。また、 β -lactamase 阻害剤でもある IPM/CS 無効の3例 (症例8, 9, 11) に対しては、本剤はやや有効であった。

新薬シンポジウム⁸⁾での集計においても、TIPC 耐性菌検出例 234 例に対する本剤の有効率は、67.1% (157/234)、呼吸器感染症では 38.5% (26 例中 10 例)、また β -lactamase 産生菌検出例 210 例中、全体では 144 例が有効で有効率 68.6%、呼吸器感染症では 55.0% (40 例中 22 例) であり、TIPC 耐性菌検出例および β -lactamase 産生菌検出例での有効性が認められている。また、他剤無効例に対する効果も、248 例中 159 例 (64.1%) に有効であり、うちペニシリン系で 67.2% (39/58)、セフェム系で 67.5% (54/80)、併用例でも 60.0% (18/30) に有効であり、本剤の他剤無効例における有効性が確認された。

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) BROWN, A. G.; D. BUTTERWORTH, M. COLE, G. HANSCOMB, J. D. HOOD, C. READING & G. N. ROLINSON: Naturally-occurring β -lactamase inhibitors with antibacterial activity. J. Antibiot. 29(6): 668~669, 1976

- 3) 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
- 4) MONTGOMERY, K.; L. RAYMUNDO JR. & W. L.

DREW: Chromogenic cephalosporin spot test to detect beta-lactamase in clinically significant bacteria. J. Clin. Microbiol. 9: 205~207, 1979

CLINICAL STUDIES ON BRL 28500
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)
IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

AKIRA ITO, HIROKO ASADA, SHIGEKI MOTOMURA and TAKAO OKUBO
The First Department of Internal Medicine,
Yokohama City University, School of Medicine

YOICHIRO KAMINAGA
Clinical Laboratories of Yokohama City University

Fundamental and clinical studies have been performed on BRL 28500, a formulation of clavulanic acid, 1 part, and ticarcillin, 15 parts.

- 1) BRL 28500 3.2 g was administered by drip infusion to three patients with respiratory tract infections. Ticarcillin and clavulanic acid were detected in the sputum in two of the three patients studies.
- 2) BRL 28500 was administered to 11 patients with respiratory tract infections and one patient with sepsis. The clinical results were evaluated as excellent in one case, good in 4, fair in 5 and poor in 2 cases, showing an efficacy rate of 42% overall.
- 3) No side effects or abnormal laboratory findings were observed associated with administration of BRL 28500.