

呼吸器感染症に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

下 方 薫

名古屋大学医学部第一内科

酒 井 秀 造

名古屋第一赤十字病院呼吸器内科

吉 井 才 司

国立療養所中部病院内科

竹 浦 茂 樹

県立愛知病院内科

高 納 修

名鉄病院呼吸器科

岸 本 広 次

名古屋掖済会病院内科

クラブラン酸とチカルシリンの配合剤である BRL 28500 の呼吸器感染症に対する臨床的検討を行った。

感染症の内訳は肺炎 10 例、肺化膿症 2 例、慢性気管支炎 1 例、びまん性汎細気管支炎 1 例、気管支拡張症の急性増悪 2 例の計 16 例であった。対象は、男性 10 例、女性 6 例、年齢は 25 歳から 90 歳までで、平均年齢は 56.7 歳であった。本剤 1 回 1.6 g または 3.2 g を 1 日 2 回点滴静注投与した。投与期間は 6 日～34 日間で、使用量は 22.4 g～134.4 g であった。

臨床効果は著効 6 例、有効 7 例、やや有効 2 例、無効 1 例であった。

本剤によると思われる副作用はみられなかったが、臨床検査値異常としてトランスアミナーゼおよびアルカリフォスファターゼの上昇が 1 例、白血球の減少が 1 例にみられたが、重篤なものは認めなかった。以上の成績から、本剤は呼吸器感染症に有用な薬剤と考えられる。

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) はクラブラン酸 (CVA) とチカルシリン (TIPC) を 1:15 の割合で配合した抗生物質である (Fig. 1)。

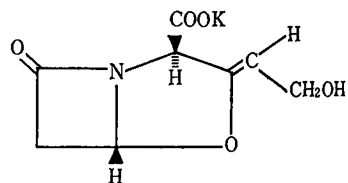
CVA は英国ビーチャム社で開発された β -ラクタマーゼ阻害剤で、それ自身の抗菌力は弱く単独で臨床使用することはできない^{1,2)}。しかしペニシリナーゼ型 β -ラクタマーゼと不可逆的に結合しその働きを阻害するため、CVA と TIPC との組み合わせにより β -ラクタム剤の耐性菌に対して効果が期待されている³⁻⁶⁾。

今回、われわれは呼吸器感染症の 16 例に本剤を使用する機会を得たので、その成績を報告する。

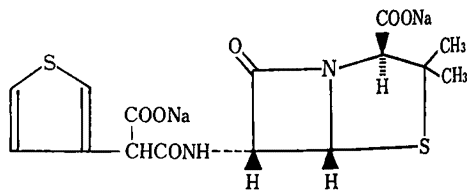
I. 対象並びに方法

投与対象は昭和 59 年 8 月から昭和 60 年 1 月までの間に、当内科および関連病院内科に入院した呼吸器感染症 16 例で、男性 10 例、女性 6 例、年齢は 25 歳から 90 歳までで、平均年齢は 56.7 歳であった。

Fig. 1 Chemical structures of CVA and TIPC



Potassium clavulanate



Sodium ticarcillin

Table 1-1 Clinical results of BRL 28500 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dosage			Isolated organism		MIC (μg/ml)*			β-lactamase	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Laboratory findings	Remarks (Premedication)
				Daily dose (g×time)	Day	Total dose (g)	Route	Before	After	BRL 28500 10 ⁶	10 ⁸	TIPC 10 ⁶					
1	67 F	Chronic bronchitis	Cerebellar atrophy	3.2×2	22	134.4	D.I.	N.F.**	N.D.***				Unknown	Good	(-)	(-)	CEX
2	56 M	Diffuse pan-bronchiolitis	(-)	3.2×2	13	83.2	D.I.	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	25	12.5	12.5	6.25	Fair	(-)	(-)	BAPC
3	32 M	Pneumonia	Chronic myelogenous leukemia	3.2×2	6	32	D.I.	N.F.	N.F.				Unknown	Fair	(-)	(-)	BAPC
4	76 M	Pneumonia	Myasthenia gravis	1.6×2	11	35.2	D.I.	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	50	25	25	25	Excellent	(-)	(-)	
5	41 M	Pneumonia	(-)	3.2×2	7	44.8	D.I.	N.F.	N.F.				Unknown	Poor	(-)	GOT↑ GPT↑ Al-p↑	
6	54 M	Pneumonia	Cerebral infarction	3.2×2	12	73.6	D.I.	<i>H. parainfluenzae</i>	N.F.				Eliminated	Excellent	(-)	(-)	
7	67 M	Pneumonia	Cerebral thrombosis	3.2×2	9	51.2	D.I.	(-)	N.D.				Unknown	Excellent	(-)	(-)	
8	57 F	Lung abscess	(-)	3.2×2	21	134.4	D.I.	<i>K. pneumoniae</i>	N.D.	6.25	6.25	200	100	Good	(-)	(-)	CTM
9	67 F	Acute exacerbation (bronchiectasis)	Bronchiectasis	3.2×2	14	89.6	D.I.	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	1.56	0.78	3.13	0.78	Good	(-)	(-)	
10	35 M	Acute exacerbation (bronchiectasis)	Bronchiectasis	3.2×2	17	108.8	D.I.	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>				Unchanged	Good	(-)	(-)	

* : MIC for isolated organism before BRL 28500 administration

** : Normal flora

*** : Not done

Table 1-2 Clinical results of BRL 28500 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dosage			Isolated organism		MIC ($\mu\text{g/ml}$)*				β -lactamase	Bacterio-logical effect	Clinical effect	Side effect	Laboratory findings	Remarks (Premedication)	
				Daily dose (g \times time)	Day	Total dose (g)	Route	Before	After	BRL 28500		TIPC							
										10 ⁶	10 ⁶	10 ⁶							10 ⁶
11	25 F	Pneumonia	(-)	1.6 \times 2	13	40	D.I.	N.F.**	N.F.					Unknown	Excellent	(-)	(-)	MINO	
12	61 F	Pneumonia	Bronchial asthma	1.6 \times 2	13	40	D.I.	<i>S. pneumoniae</i>	(-)					Eliminated	Good	(-)	WBC \downarrow		
13	90 F	Pneumonia	Diabetes mellitus	1.6 \times 2	34	108.8	D.I.	<i>H. influenzae</i>	N.F.	0.39	0.39	0.39	0.39	Eliminated	Good	(-)	(-)		
14	51 M	Lung abscess	Old pulmonary tuberculosis Pulmonary cyst	1.6 \times 2	29	92.8	D.I.	N.F.	N.F.					Unknown	Excellent	(-)	(-)		
15	60 M	Pneumonia	Lung cancer	1.6 \times 2	7	22.4	D.I.	<i>H. influenzae</i>	(-)	0.39	0.39	0.78	0.78	Eliminated	Good	(-)	(-)		
16	68 M	Pneumonia	Ventricular conductive lesion	1.6 \times 2	12	36.8	D.I.	(-)	(-)					Unknown	Excellent	(-)	(-)	MINO	

* : MIC for isolated organism before BRL 28500 administration

** : Normal flora

Table 2 Clinical effect of BRL 28500

Diagnosis	Clinical effect				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Pneumonia	5	3	1	1	10
Lung abscess	1	1			2
Acute exacerbation (Bronchiectasis)		2			2
Chronic bronchitis		1			1
Diffuse panbronchiolitis			1		1
Total	6	7	2	1	16

感染症の内訳は肺炎 10 例，肺化膿症 2 例，慢性気管支炎 1 例，びまん性汎細気管支炎 1 例，気管支拡張症の急性増悪 2 例であった。

投与量および投与方法は 1 回 1.6 g または 3.2 g を生理食塩液 100 ml またはソリタ T 3 号 200 ml に溶解し，1 日 2 回，40 分～90 分間かけて点滴静注投与した。投与期間は 6 日～34 日間で，総投与量は 22.4 g～134.4 g であった。

重症度および臨床効果判定は当教室効果判定基準に基づき，発熱，白血球数，赤沈，CRP，咳嗽，呼吸困難，チアノーゼ，心不全，喀痰，胸部レントゲン所見などの臨床症状ならびに検査所見をもとに，重症度は重症，中等症，軽症の 3 段階に，臨床効果は著効，有効，やや有効，無効の 4 段階に判定した。

細菌学的効果は，検出菌の消長により，消失，減少，不変，菌交代，不明に判定した。

副作用については，本剤投与によると思われる諸症状について観察し，さらに，諸検査値に対する影響についても可能な限り観察した。

II. 臨床成績

本剤使用症例の臨床効果は Table 1, 2 に示した。疾患の程度は，重症 1 例，（症例 2）および軽症 2 例（症例 4, 12）を除く 13 例は中等症であった。

基礎疾患は 16 例中 12 例にあり，5 例は気管支喘息，気管支拡張症，陳旧性肺結核・肺のう胞症，肺癌といった下気道疾患であったが，その他の 7 例は呼吸器疾患以外の基礎疾患，すなわち，慢性骨髄性白血病，糖尿病，重症筋無力症，小脳萎縮症，脳梗塞，脳血栓症，心室伝導障害であった。

臨床的には，著効 6 例，有効 7 例，やや有効 2 例，無効 1 例で有効率は 81% であった。肺炎，肺化膿症では著効 6 例，有効 4 例，やや有効 1 例，無効 1 例で有効率は 83%，慢性気道感染症の急性増悪では有効 3 例，やや有効 1 例で有効率は 75% であった。

細菌学的に効果判定のできたのは 9 例で，そのうち *H. influenzae* 2 例，*H. parainfluenzae* 1 例，*S. pneumoniae* 1 例では本剤投与後，菌は消失したが *P. aeruginosa* 3 例，*E. coli* 1 例では本剤投与後も不変であり，*K. pneumoniae* 1 例では本剤投与後の菌検索が行われなかったので不明であった。他の 7 例では，菌検索を行えなかったか，菌検索を行っても normal flora であり，細菌学的効果は不明であった。

本剤投与前に 6 例で他の抗生物質が投与されていたが，すべて臨床的には無効であった。ペニシリン系，セフェム系，テトラサイクリン系抗生物質が各 2 例ずつであった。本剤投与後，臨床的には 6 例中 2 例で著効，2 例で有効，2 例でやや有効であった。

III. 副作用ならびに検査値異常

本剤の投与中に本剤による副作用と考えられる症状を呈した症例はなかった。

また，投与前後に施行した末梢血，肝機能，腎機能検査などの臨床検査値は Table 3 に示したとおりである。症例 5 で GOT，GPT，Al-P の上昇，症例 12 で白血球の減少を認めた。GOT，GPT，Al-P の上昇は本剤の使用と関係がある可能性が示唆されたが，白血球の減少についての本剤との因果関係は不明である。

IV. 考 按

本剤は，β-ラクタマーゼ阻害剤とチカルシリンを配合した極めて特色のある抗生物質であり，β-ラクタマーゼを産生する起炎菌に対してはとりわけその効果を発揮することが期待される。

本研究では 16 例中起炎菌と考えられるものが分離できたのは 9 例であり，そのうち 6 例について β-ラクタマーゼ産生についての検討がなされた。6 例中 5 例は β-ラクタマーゼ非産生菌で 1 例のみが β-ラクタマーゼ産生菌であった。この肺炎桿菌についての最小発育阻止濃度（MIC）は 10⁶ cfu/ml 接種でチカルシリンで 100 μg/ml であるのに対しクラバン酸とチカルシリンの配

Table 3-1 Laboratory findings before and after administration of BRL 28500

Case No.		RBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	EO (%)	Platelet ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	ESR (mm/hr.)	CRP	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B	418	12.3	37.1	16,200	0	21.2	22	2+	23	15	50	17	1.1
	A													
2	B	576	17.6	53.7	13,500	1	29.0	10	6+	38	46	127	10	0.7
	A	548	17.1	51.3	13,500	1	26.0	10	2+	34	47	77	17	0.8
3	B	374	10.0	30.3	22,500	3	30.1			32	16	63	8	0.7
	A	299	7.7	23.0	7,100	5	28.0			31	82	77	10	0.8
4	B	415	12.2	36.4	4,500	8	27.5	42	2+	25	31	111	11	0.9
	A	433	12.4	37.0	4,600	6	30.3	30	—	20	16	90	9	0.9
5	B	473	14.7	42.6	14,900	0	16.8	46	6+	42	40	82	19	0.8
	A	480	15.0	43.5	6,100	2	26.9	68	6+	135	282	182	18	0.9
6	B	390	12.3	36.9	11,200	0	21.4	43	5+	21	14	77	16	0.8
	A	415	12.8	38.3	4,100	0	23.9	9	—	34	56	87	16	1.1
7	B	368	12.5	35.8	19,900	0	15.0	86	6+	18	23	80	44	1.6
	A	351	11.6	34.1	5,400	5	30.7	60	3+	26	37	82	15	1.0
8	B	311	10.1	30.6	10,400	1	48.0		6+	8	4	6.4*	16	1.0
	A	326	10.6	32.2	4,200	5	25.0		—	13	9	4.6*	15	1.0
9	B	364	10.0	30.6	7,800	1	47.0	109	1+	9	4	9.5*	13	0.9
	A	414	11.6	35.1	7,400	0	36.0	60	1+	17	8	7.3*	13	0.7
10	B	390	9.0	29.2	8,500	0	60.0	70	4+	5	2	4.7*	10	0.9
	A	391	9.0	29.1	6,700	0	52.0	50	1+	8	4	3.8*	15	0.8

B : Before A : After * KAU

Table 3-2 Laboratory findings before and after administration of BRL 28500

Case No.		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eo (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	ESR (mm/hr.)	CRP	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
11	B	381	11.5	34.2	13,800	36	25.4	40	4 +	10	11	110	16	1.0
	A	413	12.4	37.8	6,900	11	31.4	2	±					0.8
12	B	386	12.2	36.4	18,600	0	30.6	86	4 +	11	16	153	8	0.8
	A	439	13.4	41.0	3,400	19	23.2	14	-					
13	B	381	11.5	34.6	8,800	0	21.2	93	6 +	12	8	241	29	1.2
	A	342	10.6	31.8	3,600	6	19.0	36	-					
14	B	405	11.4	35.0	9,900	0	28.4	100	5 +	34	25	298	15	0.8
	A	463	13.6	40.9	6,000	5	30.4	12	±					
15	B	457	13.4	41.3	12,400	1		80	6 +	14	11	5.4*	21	1.4
	A	461	13.9	42.2	7,000	2	29.0							
16	B	484	13.7	39.7	9,900	0	24.0	34	5 +	24	22	6.0*	17	0.8
	A	491	13.4	40.0	5,800	1	28.0	30	+	16	6	5.1*	22	1.2

B: Before A: After * KAU

合剤である本剤では 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、 β -ラクタマーゼ阻害物質の添加により著明な減少がみられた。10⁸ cfu/ml 接種の場合でもほぼ同様の結果が得られた。

さらに本剤によると思われる副作用はみられず、臨床検査値異常が16例中2例にみられたが重篤なものではなかった。

本剤は呼吸器感染症に対し81%の有効率を示したが、とりわけ β -ラクタマーゼ産生菌による感染症に対しては強力な効果が期待でき今後の日常臨床上きわめて注目すべきものであると考えられる。

文 献

- 1) ROLINSON, G. N.: Naturally-occurring β -lactamase inhibitors with antibacterial activity. J. Antibiotics 29: 668~669, 1976
- 2) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents Chemother. 11: 852~857, 1977
- 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) PAISLEY, J. W. & J. A. WASHINGTON II: Combined activity of clavulanic acid and ticarcillin against ticarcillin-resistant, gram-negative bacilli. Antimicrob. Agents Chemother. 14: 224~227, 1978
- 5) HUNTER, P. A.; K. COLEMAN, J. FISHER & D. TAYLOR: *In vitro* synergistic properties of clavulanic acid, with ampicillin, amoxycillin and ticarcillin. J. Antimicrob. Chemother. 6: 455~470, 1980
- 6) 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

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

KAORU SHIMOKATA

The First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine

SHUZO SAKAI

Division of Respiratory Disease, Nagoya First Red Cross Hospital

SAIJI YOSHII

Department of Internal Medicine, National Chubu Hospital

SHIGEKI TAKEURA

Department of Internal Medicine, Aichi Prefectural Aichi Hospital

OSAMU KOUNOU

Division of Respiratory Disease, Meitetsu Hospital

HIROTSUGU KISHIMOTO

Department of Internal Medicine, Nagoya Ekisaikai Hospital

BRL 28500, a new antibiotic formulation consisting of one part clavulanic acid plus 15 parts ticarcillin, was administered to patients with respiratory tract infections. BRL 28500 was administered to a total of 16 patients, consisting of 10 cases of pneumonia, 2 cases of lung abscess, one case of chronic bronchitis, one case of diffuse panbronchiolitis and 2 cases of acute exacerbation in bronchiectasis. These patients consisted of 10 males and 6 females, and they ranged in age from 25 to 90 years (mean age: 56.7 years). They were treated with BRL 28500 at a daily dose of 1.6 g \times 2 or 3.2 g \times 2 by intravenous drip infusion. The BRL 28500 therapy was continued for 6 to 34 days and total dosage ranged from 22.4 to 134.4 g.

The clinical efficacy was evaluated as "excellent" in 6 cases, "good" in 7 cases, "fair" in 2 cases and "poor" in one case.

No side effects due to the drug were observed. The abnormal laboratory test values were recorded in elevation of GOT, GPT and Al-P in one case and decrease of WBC in one case.

As the result of these studies, the clinical usefulness were evaluated.