

呼吸器感染症に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の効果

高木 健三・山木 健市・佐竹 辰夫

名古屋大学医学部第二内科

荒井 孝

土岐市民病院内科

岩田 仁

国立東名古屋病院内科

横山 繁樹・有沢 富康

公立陶生病院内科

入院中の呼吸器感染症患者 10 例に対して、BRL 28500 を使用し、以下の臨床成績を得た。

患者の内訳は、肺炎 6 例、気管支炎 3 例、気管支拡張症 1 例で、基礎疾患として塵肺、肺嚢胞症、肺結核症、呼吸不全など有する症例が 4 例あった。

本剤は 1 回 3.2 g、1 日 2 回を、点滴静注にて投薬した。最長投薬日数は 19 日間で、最大投薬量は 121.6 g であった。

臨床効果を 10 例中、副作用により投薬を中止した 1 例と、マイコプラズマ肺炎と診断された 1 例の計 2 例を除いた 8 例についてみると、著効 1 例、有効 2 例、やや有効 4 例、無効 1 例で有効率 37.5% であった。副作用は 1 例に発疹、掻痒感をみたが、投与中止により消失した。

クラブラン酸 (Clavulanic acid, CVA) は、*Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 により産生される抗生物質で、英国ビーチャム社で開発された β -lactamase 阻害剤である。CVA そのものは抗菌力が弱いため単独では使用出来ないが、ペニシラーゼ、オキシミノセファロスポリナーゼ型の β -lactamase と結合し、酵素活性を不活化する。BRL 28500 は、グラム陽性菌、陰性菌および嫌気性菌に広範な抗菌スペクトラムを示す半合成ペニシリンである Ticarcillin (TIPC) と CVA との 15:1 の比率の配合剤である。TIPC と CVA を配合することにより、すべての β -lactamase 産生菌に対しても有効に働くといわれている。

I. 対 象

名古屋大学医学部附属病院および他の 3 病院に、昭和 59 年 6 月から 12 月までに入院した 10 症例を投与対象とした。その内訳は、肺炎 6 例、気管支炎 3 例、気管支拡張症 1 例で基礎疾患として、塵肺、呼吸不全、肺嚢胞症、ウェジナー肉芽腫症を有する症例が 4 例あった。

II. 方 法

BRL 28500 は、1 回 3.2 g、1 日 2 回を原則として、点滴静注法で約 1 時間かけて投与した。使用日数は 1~19 日間で、総投与量は 3.2~121.6 g であった。また、全例、BRL 28500 の単独投与で治療を開始したが、1 例

のみ他の抗生物質を併用した。

III. 効果判定基準

臨床効果は、自覚症状をもとにした美濃ら²⁾の基準に、白血球数、CRP、赤沈値、胸部 X 線像などの検査成績の推移を合わせて総合的に判定した。すなわち、

著効：自覚症状が 1~2 日でほとんど消失し、検査成績も投与中あるいは投与後に著しく改善したもの。

有効：自覚症状が 3~4 日でほとんど消失するか、また 1~2 日の間で明らかに軽減したもので、検査成績も投与中あるいは投与後にかなり改善したもの。

やや有効：自覚症状がある程度まで緩解したが治癒には至らなかったもので、検査成績も改善を認め無効とは言えないもの。

無効：自覚症状が不変、または増悪し、検査成績も不変または増悪をみとめたもの。

一方、基礎疾患による症状がすでにあった場合は、急性期の症状の改善を判定の基準とし、肺結核症で治療中の患者では、自覚症状の改善を主な判定基準とした。

IV. 臨床効果ならびに副作用

臨床所見および検査成績は一括して、Table 1, 2 に示した。Table 中の、菌不明とは、検痰の結果が常在菌のみの場合をさす。効果判定は、著効卍、有効卍、やや有効+、無効- で表わした。

Table 1 Effect of BRL 28500 in patients with respiratory tract infection

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment			Organisms (Count)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						Organisms (After treatment)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	
			Daily dose (g \times times)	Days	Total (g)		BRL 28500 10 ⁸	10 ⁶	TIPC 10 ⁸	10 ⁶	TIPC+CVA2 10 ⁸	10 ⁶					β - lactamase
1 A.M.	68 F	Bronchiectasis (Respiratory insufficiency)	3.2 \times 2	14	89.6 D.I.	<i>P. aeruginosa</i>	25	6.25	25	3.13	50	12.5	—	<i>P. aeruginosa</i>	Unchanged	Fair	
2 K.A.	53 M	Chronic bronchitis (Pneumoconiosis, Respiratory insufficiency)	3.2 \times 2	6	38.4 D.I.	<i>P. aeruginosa</i>	50	25	50	25	50	25	—	<i>P. aeruginosa</i>	Unchanged	Poor	
3 T.H.	78 M	Bronchitis (Cystic lung)	3.2 \times 2	14	89.6 D.I.	<i>P. vulgaris</i> <i>M. morgani</i>	3.13 0.78	1.56 0.78	25 0.78	6.25 0.78	3.13 1.56	1.56 1.56	—	(—)	Eradicated	Fair	
4 T.H.	75 F	Pneumonia (Hypertension)	3.2 \times 2	19	121.6 D.I.	<i>S. pneumoniae</i>		12.5		0.78				<i>K. pneumoniae</i>	Replaced	Fair	
5 Y.M.	73 F	Acute bronchitis (Hypertension, Wegener's Granulomatosis)	3.2 \times 1	1	3.2 D.I.	<i>E. aerogenes</i>	25	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	—		Unknown	Unknown	Eruption, Pruritis
6 S.O.	79 M	Pneumonia	3.2 \times 2	11	67.2 D.I.	<i>S. marcescens</i>								<i>S. aureus</i>	Replaced	Excellent	
7 H.F.	81 M	Pneumonia (Pulmonary tuberculosis)	3.2 \times 2	10	64.0 D.I.	Normal flora									Unknown	Fair	
8 S.I.	56 F	Pneumonia (Angina pectoris)	3.2 \times 2	9	54.4 D.I.	Normal flora									Unknown	Good	
9 T.K.	36 M	Pneumonia	3.2 \times 2	12	73.6 D.I.	Normal flora									Unknown	Good	GOT, GPT \uparrow
10 M.Y.	19 F	Mycoplasma pneumonia	3.2 \times 2	5	28.8 D.I.	Normal flora									Unknown	Unknown	

Table 2 Laboratory findings of BRL 28500

Case No. Name		Hemanalysis					Liver function			BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP	ESR (1h)
		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plate. ($\times 10^4$)	GOT	GPT	Al-P				
1 A.M.	B	361	11.0	33.1	7,000	34.5	22	14	73	15.0	0.90	4+	90
	A	373	11.3	34.0	8,700	31.0	14	13	70	11.0	1.00	2+	100
2 K.A.	B	597	15.1	46.7	9,400	30.1	15	10	97	12.0	0.80	+	2
	A	604	14.8	46.5	6,400	29.9	17	8	79	9.0	0.90	-	3
3 T.H.	B	408	12.5	36.8	7,700	31.8	29	23	151	14.0	1.00	4+	70
	A	402	12.6	35.3	8,200	29.5	21	12	144	12.0	0.90		104
4 T.H.	B	352	11.5	32.0	7,000	49.8	11	4	104	15.1	0.60	3+	117
	A	328	10.7	31.0	5,600	37.4				20.6	0.80	2+	
5 Y.M.	B	487	14.3	42.0	11,000	20.0	43	26	1,656	17.2	1.00	+	35
	A				9,600		26	13	1,143	21.4	1.30	-	
6 S.O.	B	382	12.1	35.3	13,500	18.7	12	9	8.7	16.0	1.20	6+	75
	A	404	12.5	38.5	7,400	29.4	14	8	7.4	16.0		+	
7 H.F.	B	404	12.9	37.4	11,900	19.1	58	16	7.6	31.0	1.90	6+	26
	A	349	11.0	28.7	5,500	38.9	18	9	11.3	18.0		3+	96
8 S.I.	B	379	11.3	33.1	3,900	44.0	7	4	74	15.6	1.20	2+	76
	A	354	11.0	31.4	3,500	44.6	7	3	54	16.3	1.10	+	38
9 T.K.	B	439	14.6	41.9	10,400	29.3	13	15	126	9.0	0.90	3+	18
	A	477	15.3	44.3	6,100	36.8	47	81	84	9.0	1.00	-	19
10 M.Y.	B	436	13.4	38.4	7,200	19.8	7	3	27	6.9	0.90	4+	39
	A	444	13.8	38.5	7,200	41.5	7	6	27	10.1	1.00	-	70

B: Before A: After

以下、10症例につきその臨床経過、検査成績から効果判定と副作用の概略を示す。

各症例における経過

症例 1

昭和45年から入退院をくりかえしてきた。58年4月末より咳嗽・喀痰および呼吸困難が増悪したため、入院した。以後、抗生剤治療のくりかえしであったが、5月中旬より上記症状が増悪したため、BRL 28500を投与した。CRP、喀痰量は減少したものの、呼吸困難、WBC数には変化なく、投与前後も*P. aeruginosa*が検出され、やや有効と判定した。副作用は認められなかった。

症例 2

塵肺、慢性気管支炎にて、通院と入院をくりかえしていたが、緑膿菌感染症と呼吸不全の悪化のため、昭和59年2月に入院。その後、種々の抗生剤を投与したが、6月上旬よりBRL 28500の投与を開始した。しかし、咳嗽、喀痰量、WBC数、CRPの改善もみられず、途中よりFosfomycin, Cefsulodin, Micronomicinを併用したものの効果なく、無効と判定した。また、喀痰より検出された*P. aeruginosa*も不変であった。副作用は認

められなかった。

症例 3

昭和57年、肺嚢胞症と診断され、昭和58年9月より発熱、呼吸困難を訴え、10月に入院し、BRL 28500投与を開始する。呼吸困難は改善されたものの、WBC数、胸部X線写真の改善は認められなかったため、やや有効と判定した。副作用は認められなかった。

症例 4

昭和54年より本態性高血圧症にて通院中であったが、昭和59年10月に労作性呼吸困難を訴えたため胸部X線撮影し、その結果肺炎と診断され、入院後BRL 28500を投与する。発熱、呼吸困難は改善されたものの、WBC数、CRPは変化なく起炎菌も、*S. pneumoniae*から*K. pneumoniae*に菌交代し、やや有効と判定した。副作用は認められなかった。

症例 5

10年来ウェジナー肉芽腫の疑いで通院中、昭和59年9月、発熱、咳嗽、全身倦怠感および食欲不振を訴え、入院となる。BRL 28500 3.2gを1回投与後、発疹・掻痒が発現し、投与を中止し、強力ミノファーゲンC 20

ml を連日使用して、9月27日消失、BRL 28500 との因果関係ありと判定する。

症例 6

昭和 59 年 12 月中旬より咳嗽、発熱、食欲不振と夜間喘鳴あり、倦怠感ひどく、入院し、BRL 28500 を投与する。WBC 数、CRP、咳嗽、喀痰量、呼吸困難の著しい改善を認め、著効と判定した。起炎菌である *S. marcescens* は *S. aureus* に菌交代した。副作用は認められなかった。

症例 7

肺結核により入院。その後、通院していたが、昭和 60 年 1 月、倦怠感、呼吸困難を訴え、また胸部 X 線で淡い浸潤陰影を確認、肺炎と診断し、入院する。BRL 28500 投与により、解熱、一般状態の改善、WBC 数の改善は認めたものの、胸部 X 線は悪化し、CRP は不変、赤沈亢進あり、やや有効と判定した。副作用は認められなかった。

症例 8

咳嗽、喀痰量の増加および胸部 X 線により下肺野部に陰影を認め、肺炎と診断され入院する。BRL 28500 投与により、咳嗽、喀痰量、胸部ラ音、CRP の改善、胸部 X 線上で陰影の縮少を認め、有効と判定する。副作用は認められなかった。

症例 9

関節痛、頭痛、咳嗽、喀痰あり。近医にて治療したが改善せず、当院内科を受診し、肺炎と診断され入院する。BRL 28500 投与により、解熱、WBC 数、CRP、咳嗽、喀痰および胸部 X 線の陰影の改善を認め、有効と

判定する。なお、本剤投与により、GOT が 13→47 IU/L、GPT が 15→81 IU/L となり、本剤と関係ありと判定する。

症例 10

咳嗽、喀痰および胸部 X 線陰影より肺炎と診断し、BRL 28500 の投与を開始する。その後、マイコプラズマ血清試験の結果よりマイコプラズマ肺炎と診断され、効果判定より除外した。副作用は認めなかった。

V. 考 察

呼吸器感染症 10 例中、副作用により投与中止の 1 例と、マイコプラズマ肺炎と診断された 1 例の計 2 例を除いた 8 例に対する BRL 28500 使用成績での有効率は、臨床効果判定で著効 1 例、有効 2 例、やや有効 4 例、無効 1 例となり、有効以上をとった場合は 37.5% で、やや有効を含めると 87.5% であった。本剤投与により 1 例に発疹、掻痒感を認め投与中止、投与後 1 例に GOT、GPT の上昇を認めたが、2 例とも、投与中止または終了と共に正常に復した。

BRL 28500 は、基礎疾患を有する呼吸器感染症に対しても臨床効果を示し、有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) 美濃 真, 他: 小児科領域における懸濁用イロゾロンの使用成績について。臨床内科小児科 16 (3): 323~326, 1961

BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) TREATMENT
OF PATIENTS WITH
RESPIRATORY TRACT INFECTION

KENZO TAKAGI, KENICHI YAMAKI and TATSUO SATAKE

Second Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine

TAKASHI ARAI

Department of Internal Medicine, Toki Municipal Hospital

HITOSHI IWATA

Department of Internal Medicine, Higashi-Nagoya National Hospital

SHIGEKI YOKOYAMA and TOMIYASU ARISAWA

Department of Internal Medicine, Tosei Hospital

BRL 28500 was administered to 10 patients with respiratory tract infection. Most of these cases were treated with D.I. injections twice a day with the doses of 3.2 g and the total doses ranged from 3.2 to 121.6 g. The following results were obtained.

1) Clinical responses to therapy were excellent in 1 case, good in 2 cases, fair in 4 cases, poor in 1 case and unknown in 2 cases. Effective rate was 37.5% (3/8).

2) As for side effects, eruption and pruritus was found in 1 case, and the elevation of GOT and GPT was found in 1 case, but they were transient.