

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin)

に関する基礎的・臨床的検討

加藤 政仁・加藤 錠一・林 嘉光・都筑 瑞夫

多代 友紀・伊藤 剛・武内 俊彦

名古屋市立大学医学部第一内科

南条 邦夫

名古屋市立城西病院内科

花 木 英 和・宇佐美 郁治・黒木 秀明

名古屋市立東市民病院内科

β -lactamase 阻害剤である clavulanic acid と ticarcillin (TIPC) を 1:15 の割合で配合した BRL 28500 (以下 BRL) について抗菌力ならびに臨床効果を検討し、以下の結果を得た。

1) 抗菌力：臨床材料から分離した *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. organii*, *S. marcescens* などの各種細菌 192 株について BRL の抗菌力を測定し、TIPC と比較した。その結果、BRL は *E. faecalis* を除くすべての菌種に対し TIPC より優れた抗菌力を示し、特に *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* で著明であった。

2) 臨床的検討：肺炎 8 例 (マイコプラズマ肺炎 2 例を含む)、肺化膿症 1 例、慢性気道感染症急性増悪 3 例、肺結核 1 例の計 13 例に BRL を使用した。臨床効果は有効 8 例、やや有効 1 例、無効 1 例、判定不能 3 例 (マイコプラズマ肺炎 2 例、肺結核 1 例) であり、有効率は 80% であった。細菌学的効果では慢性気道感染症急性増悪の 1 例で分離された *E. coli* が除菌された。副作用は発疹 1 例および好酸球増多 1 例がみられたが、いずれも軽度であった。

BRL 28500 (以下 BRL) は clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価) の比率で配合した注射用抗生物質である¹⁾。CVA は β -lactamase 阻害剤であり、耐性菌の産生する β -lactamase (特にペニシラーゼ型、セフトキシマーゼ型) と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久不活化する。TIPC はペニシリン系抗生物質であり、ペニシラーゼ型の β -lactamase には加水分解を受けやすく不安定であるが、セフトロキサリン型の 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 は全ての型の β -lactamase に安定となる¹⁾。

今回、私共は BRL について基礎的・臨床的に検討を行ったのでその成績を報告する。

I. 研究方法

1. 試験管内抗菌力

昭和 58 年 1 月から昭和 59 年 9 月までに当科で分離された *S. aureus* 27 株、*E. faecalis* 27 株、*E. coli* 27 株、*K. pneumoniae* 27 株、*P. mirabilis* 27 株、*P. vulgaris* 17 株、*M. organii* 17 株、*S. marcescens* 23 株について日本化学療法学会標準法²⁾により BRL の MIC を測

定し、TIPC の成績と比較した。接種菌量は 10^6 cells/ml である。

2. 臨床的検討

a) 対象症例

肺炎 8 例 (マイコプラズマ肺炎 2 例を含む) 肺化膿症 1 例、急性気道感染症急性増悪 3 例、肺結核 1 例の計 13 例に BRL を使用した。マイコプラズマ肺炎と肺結核を除く 10 例を効果判定対象とし、副作用および臨床検査値異常の検定は全例を対象とした。男性 7 例、女性 6 例で年齢は 23~77 歳 (平均 58.8 歳) である。

b) 投与方法

BRL を 1 回 3.2 g, 1 日 2 回、生理食塩水または各種ブドウ糖液 100~500 ml に溶解し 30~120 分で点滴静注した。投与日数は 3~15 日 (平均 10.4 日) で総投与量は 16.0~92.8 g (平均 63.3 g) である。

c) 効果判定基準

効果判定は臨床効果と細菌学的効果に分けて検討した。

臨床効果は体温、咳嗽、喀痰の量および性状、胸部 X 線像、白血球数、CRP、赤沈値などの改善を指標とし

て、次のような基準により各主治医が判定した。

著効 (Excellent) : 本剤投与後 7 日以内に 自覚所見の著しい改善がみられたもの。

有効 (Good) : 本剤投与後 7 日以内に 自覚所見の明らかな改善がみられたもの。

やや有効 (Fair) : 本剤投与後 7 日以内に 自覚所見の軽度の改善がみられたもの。

無効 (Poor) : 本剤投与後 7 日以内に 自覚所見の改善がみられなかったもの。

判定不能 (Unknown) : 臨床効果を判定できないもの。

細菌学的効果は分離菌の動向により 消失 (Eradicated), 減少 (Decreased), 菌交代 (Replaced), 不変

(Unchanged), 不明 (Unknown) に判定した。

II. 研究成績

1. 試験管内抗菌力

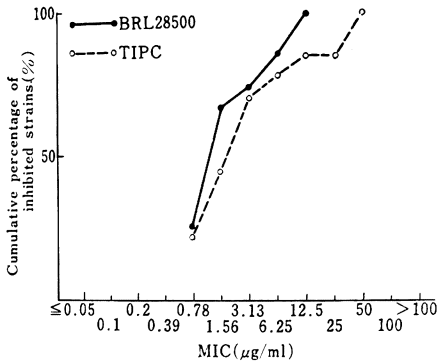
a) *S. aureus*

BRL の MIC は 0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にある。TIPC の MIC は 0.78~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にある。BRL は TIPC に比して 1~2 段階程度優れた成績を示した (Fig. 1, 2)。

b) *E. faecalis*

BRL の MIC は 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピークは 50 $\mu\text{g/ml}$ にある。TIPC と同等の成績であった (Fig. 3, 4)。

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* (27 strains)
Inoculum size : 10^8 cells/ml



	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
TIPC					6	6	7	2	2			4		27
BRL28500					7	11	2	3	4					27

Fig. 2 Sensitivity correlogram between BRL 28500 and TIPC against *S. aureus* (27 strains)

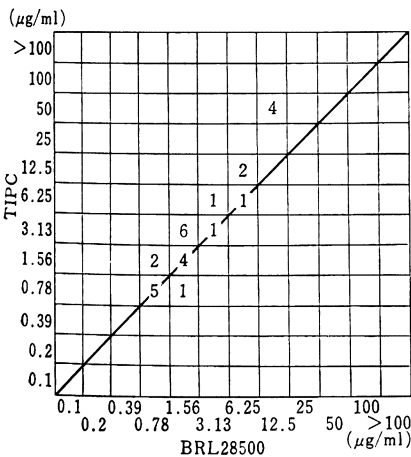
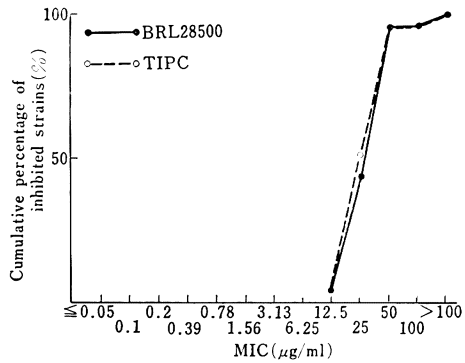
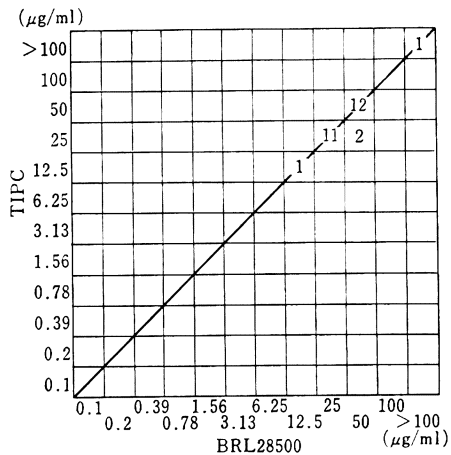


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. faecalis* (27 strains)
Inoculum size : 10^8 cells/ml



	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
TIPC									1	13	12		1	27
BRL28500									1	11	14		1	27

Fig. 4 Sensitivity correlogram between BRL 28500 and TIPC against *E. faecalis* (27 strains)



c) *E. coli*

BRL の MIC は 0.39~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と 50 $\mu\text{g/ml}$ にある。TIPC の MIC は 0.78~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピークは 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上にある。TIPC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 16 株は BRL では 25 $\mu\text{g/ml}$ に 2 株、50 $\mu\text{g/ml}$ に 9 株、100 $\mu\text{g/ml}$ に 5 株分布した。感受性菌に対する抗菌力に著明な差はみられなかった (Fig. 5, 6)。

d) *K. pneumoniae*

BRL の MIC は 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にある。TIPC は 25~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピークは 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上にある。BRL は TIPC に比して 5段階程度優れた成績を示した (Fig.

7, 8)。

e) *P. mirabilis*

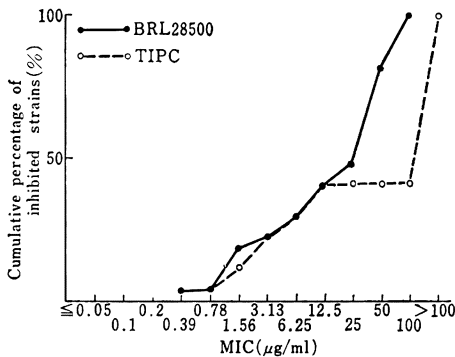
BRL の MIC は 0.39~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にある。TIPC は 0.39~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にある。BRL は TIPC より 2~3 段階程度優れた成績を示した (Fig. 9, 10)。

f) *P. vulgaris*

BRL の MIC は 0.1~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、TIPC の MIC は 0.39~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布している。BRL は TIPC に比して 3~4 段階程度優れた成績を示した (Fig. 11, 12)。

g) *M. morgani*

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (27 strains)
Inoculum size : 10^8 cells/ml



	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total	
TIPC					1	2	3	2	3					16	27
BRL28500				1		4	1	2	3	2	9	5			27

Fig. 6 Sensitivity correlogram between BRL 28500 and TIPC against *E. coli* (27 strains)

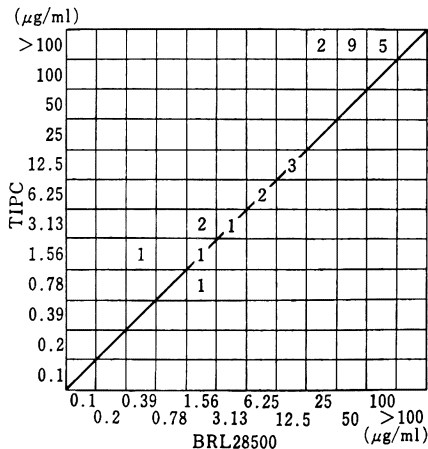
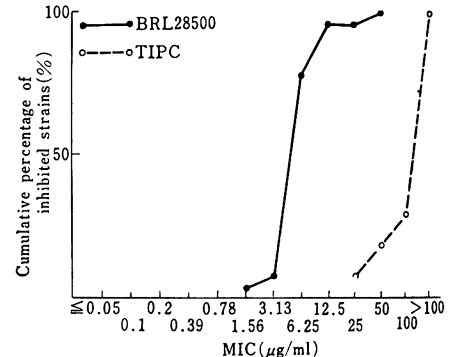
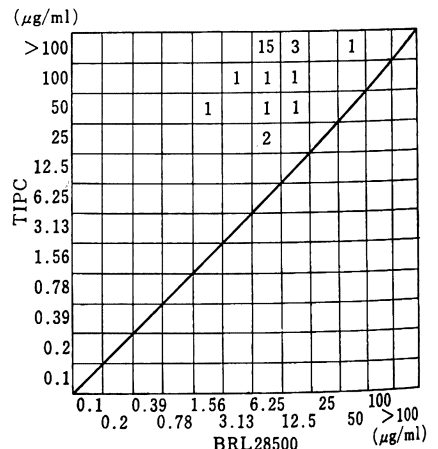


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* (27 strains)
Inoculum size : 10^8 cells/ml



	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
TIPC										2	3	3	19	27
BRL28500						1	1	19	5		1			27

Fig. 8 Sensitivity correlogram between BRL 28500 and TIPC against *K. pneumoniae* (27 strains)



BRL の MIC は 0.39~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と 50 $\mu\text{g/ml}$ にあり、二峰性の分布を示す。TIPC は 0.39~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上にあり、二峰性の分布を示す。BRL は TIPC に比して二段階程度優れた成績を示した (Fig. 13, 14)。

h) *S. marcescens*

本剤の MIC は 1.56~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピークは 50 $\mu\text{g/ml}$ にある。TIPC の MIC は 3.13~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピークは 100 $\mu\text{g/ml}$ にある。TIPC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 16 株は BRL では 50 $\mu\text{g/ml}$ に 7 株、100 $\mu\text{g/ml}$ に 4 株、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に 5 株分布した。感受性菌に対する抗菌力に著明な差はみられな

かった (Fig. 15, 16)。

2. 臨床的検討

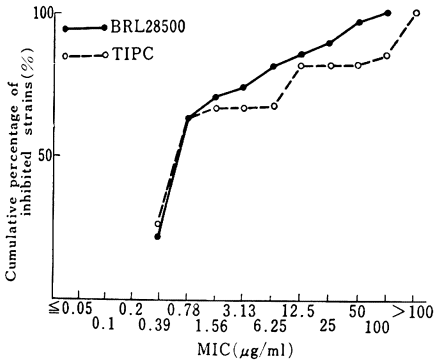
a) 臨床効果

肺炎 8 例では有効 5 例、やや有効 1 例、判定不能 2 例 (マイコプラズマ肺炎) であった。肺化膿症の 1 例は有効。慢性気道感染症急性増悪では有効 2 例、無効 1 例であった。肺結核の 1 例は判定不能、全体で有効 8 例、やや有効 1 例、無効 1 例、判定不能 3 例であり有効率は 80% であった (Table 1)。

b) 細菌学的効果

慢性気道感染症急性増悪 (Case 10) で分離された *E. coli* が除菌された。その他の症例では有意菌が分離されず、細菌学的効果は不明であった (Table 1)。

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* (27 strains)
Inoculum size : 10^8 cells/ml



	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
TIPC				7	10	1			4			1	4	27
BRL28500			6	11	2	1	2	1	1	2	1			27

Fig. 10 Sensitivity correlogram between BRL 28500 and TIPC against *P. mirabilis* (27 strains)

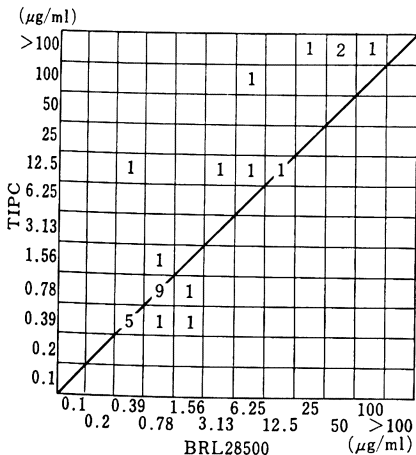
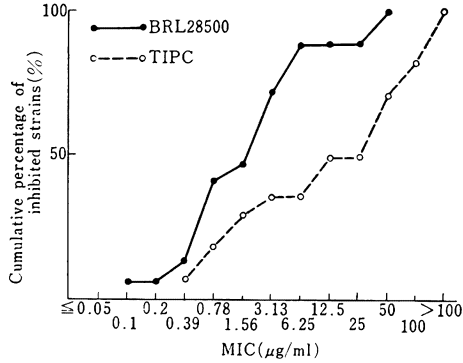
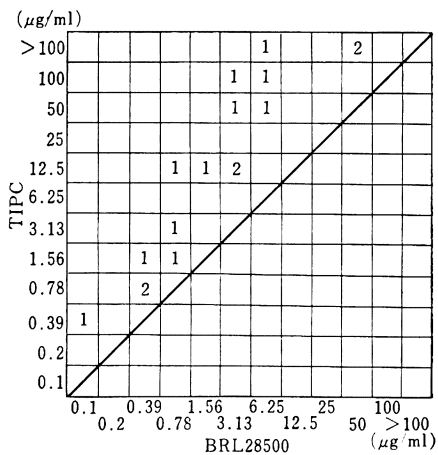


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* (17 strains)
Inoculum size : 10^6 cells/ml



	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
TIPC				1	2	2	1		4		2	2	3	17
BRL28500		1		3	3	1	4	3			2			17

Fig. 12 Sensitivity correlogram between BRL 28500 and TIPC against *P. vulgaris* (17 strains)



c) 副作用

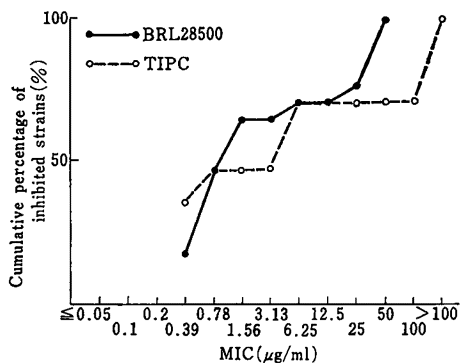
本剤が原因と考えられる副作用として発疹が1例、臨床検査値異常として好酸球増加が1例みられたが、いずれも軽度であり継続投与可能であった (Table 2)。詳細は症例の概略の項で示す。

III. 症例の概略

Case 1 64歳, 男性, 肺炎

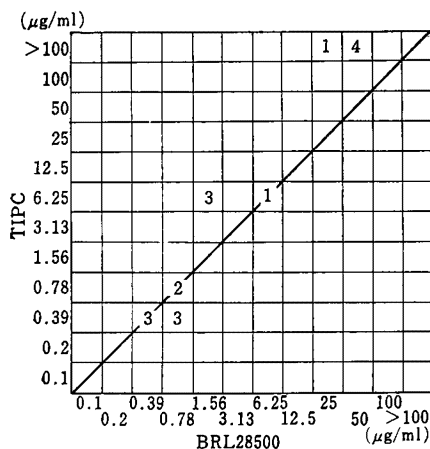
約1ヵ月前から咳嗽あり、次第に増強、1週間前から発熱をきたし来院。胸部レ線にて右下肺野に浸潤影を認め肺炎と診断し、本剤を投与す。1回3.2g, 1日2回, 11日間投与により、発熱、咳嗽、CRP、胸部レ線像の改善を認め有効と判断した。なお、基礎疾患に肝硬変がみられた。

Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates *M. morganii* (17 strains)
Inoculum size: 10⁶cells/ml



	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
TIPC				6	2		4						5	17
BRL28500				3	5	3	1		1	4				17

Fig. 14 Sensitivity correlogram between BRL 28500 and TIPC against *M. morganii* (17 strains)



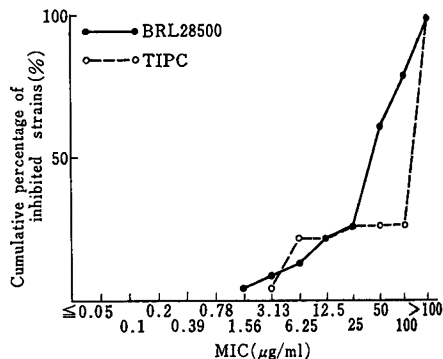
Case 2 72歳, 男性, 肺炎

肝硬変, 慢性気管支炎, 慢性心不全にて近医で治療中, 約2週間前から発熱, 咳嗽, 喀痰の増強がみられ, また胸部レ線にて右下肺野に浸潤影を認め, 本院を紹介され入院となる。1回3.2g, 1日2回, 12日間投与により発熱, 咳嗽, 喀痰, CRP, 胸部レ線像の改善がみられ, 有効と判定した。

Case 3 73歳, 女性, 肺炎

2日前から発熱, 胸痛あり来院, 胸部レ線にて右下肺野に浸潤影を認め肺炎と診断し, 本剤を投与す。1回3.2g, 1日2回, 7日間投与により発熱, 胸痛, CRP, 白血球数, 胸部レ線像の改善がみられ, 有効と判定した。なお, 本剤投与4日目頃から四肢, 軀幹に軽い麻疹

Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* (23 strains)
Inoculum size: 10⁶cells/ml



	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
TIPC							1	4		2			16	23
BRL28500						1	1	1	2	2	7	4	5	23

Fig. 16 Sensitivity correlogram between BRL 28500 and TIPC against *S. marcescens* (23 strains)

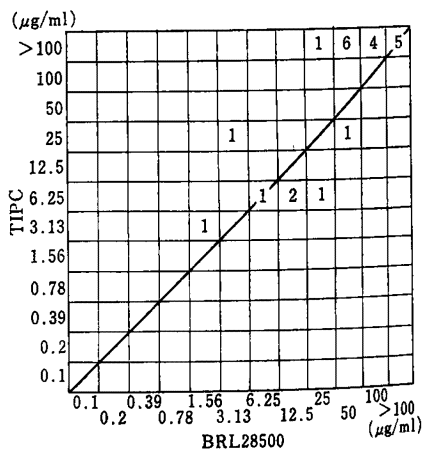


Table 1 Clinical effect of BRL 28500

Case	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease or Complication	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organisms	Clinical effect	Side effect
1	O.S.	64	M	Pneumonia	Liver cirrhosis	3.2×2	11	64.0	N.F.	Good	—
2	K.S.	72	M	Pneumonia	Liver cirrhosis, Chronic bronchitis, Heart failure	3.2×2	12	76.8	N.F.	Good	—
3	K.H.	73	F	Pneumonia		3.2×2	7	41.6	N.D.	Good	Eruption
4	I.T.	69	F	Pneumonia		3.2×2	14	86.4	N.F.	Good	—
5	M.B.	75	F	Pneumonia		3.2×2	15	92.8	N.F.	Good	—
6	M.K.	77	M	Pneumonia	Bronchiectasis	3.2×2	14	89.6	N.F.	Fair	Eosinophilia
7	M.R.	29	F	Mycoplasma pneumoniae		3.2×2	5	28.8	N.F.	Unknown	—
8	T.T.	23	M	Mycoplasma pneumoniae		3.2×2	3	16.0	N.D.	Unknown	—
9	K.H.	66	M	Lung abscess	Operation of lung cancer	3.2×2	14	89.6	N.F.	Good	—
10	N.Y.	52	M	Acute exacerbation	Bronchiectasis	3.2×2	14	86.4	<i>E. coli</i>	Good	—
11	K.A.	62	F	Acute exacerbation	Bronchiectasis, Hypertention	3.2×2	8	51.2	N.F.	Poor	—
12	H.T.	48	F	Acute exacerbation	Bronchial asthma	3.2×2	14	89.6	N.F.	Good	—
13	M.Y.	55	M	Tuberculosis	Diabetes mellitus	3.2×2	4	19.2	N.F.	Unknown	—

Table 2 Laboratory findings before and after BRL 28500 therapy

Case No.		ESR	CRP	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	Eosino. (%)	GOT	GPT	Al-P (I.U.)	BUN (mg/dl)	Creatinin (mg/dl)
1	B	114	6 +	312	7,800	23.8	0	63	42	107	18	1.3
	D	146	5 +	338	6,000	49.7	6	62	80	107	13	0.9
	A	112	2 +	351	4,500	48.4	9	31	43	116	15	1.2
2	B	157	2 +	210	7,800	14.6	0	60	29	143	6	0.7
	D	170	2 +	219	6,500	20.4	2	54	29	140	9	0.8
	A	140	+	253	4,300	22.8	3	77	42	135	9	0.8
3	B	7	4 +	379	23,200	32.2	0	20	20	112	16	0.9
	D			383	4,900	33.7	0					
	A	57	+	395	3,700	36.8	0	27	13	78	18	0.8
4	B	119	6 +	392	11,300	34.8	4	19	5	188	7	0.8
	D	89	2 +	396	6,600	43.1	0	14	4	172	10	0.7
	A	59	+	407	4,400	28.8	5	16	5	170	8	0.8
5	B	107	6 +	421	14,100	36.2	3	47	30	228	21	1.3
	D	62	+	406	6,200	47.1	0	37	31	194	7	0.9
	A	28	-	405	6,100	28.7	4	37	32	194	9	1.0
6	B	105	2 ±	363	8,000	30.8	8	24	13	246	7	0.9
	D	120	3 +	368	6,800	36.0	13	23	15	272	14	1.1
	A	130	2 +	326	6,000	28.1	10	27	14	271	18	1.1
7	B	104	5 +	390	7,500	23.9	4	38	36	78	9	0.8
	A	96	4 +	377	8,400	41.3	0	23	43	112	12	0.9
8	B	30	+	475	8,400	33.8	2	20	36	134	10	0.7
	A	3	±	511	6,300	40.4	6	20	41	143	13	0.4
9	B	137	6 +	460	4,900	28.8	4	21	22	126	11	0.9
	D	129	3 +	449	3,400	29.3	1	17	16	67	11	0.8
	A	140	3 +	420	4,700	30.3	2	16	3	64	9	0.8
10	B	130	2 +	382	6,800	29.2	2	14	3	174	14	1.0
	D	112	±	368	4,600	31.3	2	21	20	138	14	0.9
	A	94	-	377	5,500	23.7	0	21	24	155	11	0.9
11	B	48	+	475	7,200	31.7	4	13	9	82	10	0.6
	A	40	-	461	5,500	35.0	5	11	9	164	13	0.5
12	B	57	4 +	452	11,100	22.7	0	19	36	112	15	0.9
	D	19	+	397	12,000	26.5	0					
	A	15	-	398	7,600	27.9	1	12	23	69	12	0.8
13	D	90	4 +	443	7,700	34.9	3	14	6	170	12	1.0

B : Before D : During A : After

様発疹出現したが、継続投与可能であった。発疹は本剤投与中止後3日目には改善した。

Case 4 69歳, 女性, 肺炎

約1週間前から発熱, 咳嗽, 喀痰あり, 近医で治療中胸部レ線にて右下肺野に浸潤影を認め, 本院を紹介され入院となる。1回 3.2g, 1日2回, 14日間投与により, 発熱, 自覚症状, CRP, 白血球数, 胸部レ線像の改善がみられ有効と判定した。

Case 5 75歳, 女性, 肺炎

約1週間前から発熱, 咳嗽, 喀痰あり近医を受診。胸部レ線にて左上中肺野に浸潤影を認め, 本院を紹介され入院となる。1回 3.2g, 1日2回, 15日間投与により発熱, 自覚症状, CRP, 白血球数, 胸部レ線所見の改善がみられ, 有効と判定した。

Case 6 77歳, 男性, 肺炎

気管支拡張症を伴う慢性気管支炎にて近医で治療中

あったが、4日前胸部打撲、その後咳嗽、喀痰、呼吸困難が増強し、来院。胸部レ線にて両側下肺野に浸潤を認め、肺炎と診断し本剤を投与す。1回 3.2g, 1日2回, 14日間投与により胸部レ線所見が改善し、呼吸困難が軽減した。しかし、喀痰量、CRPの改善がみられず、やや有効と判定した。この間一過性に好酸球増加(8%→13%→10%)がみられた。本剤中止後、他剤は使用しなかった。

Case 7 29歳, 女性, マイコプラズマ肺炎

約10日前から発熱、咳嗽あり来院。胸部レ線にて右中肺野に浸潤影を認め肺炎と診断し、本剤を投与する。1回 3.2g, 1日2回, 5日間投与により解熱し、胸部レ線所見の改善傾向を認めたが、マイコプラズマ抗体の上昇を認めたため本剤の効果は判定不能とし、以後minocycline (MINO) 投与に変更した。

Case 8 23歳, 女性, マイコプラズマ肺炎

約10日前から発熱、咳嗽あり、近医で治療中胸部レ線にて左中肺野に浸潤影を認め、本院を紹介され入院となる。本剤1回 3.2g, 1日2回, 3日間投与後、初診時のマイコプラズマ抗体上昇の結果を得、MINO投与に変更し、本剤の効果は判定不能とした。

Case 9 66歳, 男性, 肺化膿症

約4ヵ月前、肺癌にて右上葉切除を受け、その後外来で経過観察中であつたが、1週間前から発熱、咳嗽、喀痰が出現した。cephalexin (CEX), 1日2g, 4日間投与したが症状は改善せず、また胸部レ線にて右上肺野に空洞を伴う浸潤影を認め、入院となる。本剤1回 3.2g, 1日2回, 14日間投与により自覚症状および胸部レ線所見の改善がみられ、有効と判定した。

Case 10 52歳, 男性, 慢性気道感染症急性増悪

気管支拡張症による慢性気道感染症にて経過観察中、約3週間前から発熱、喀痰量の増加がみられた。AMA-1080を1日2g, 3日間投与したが症状の改善がみられず、本剤に変更した。本剤1回 3.2g, 1日2回, 14日間投与により発熱、CRPの改善がみられ、有効と判定した。本剤投与前喀痰から*E. coli*が分離され、本剤投与後消失した。

Case 11 62歳, 女性, 慢性気道感染症急性増悪

気管支拡張症による慢性気道感染症にて経過観察中、約10日前から発熱、喀痰量増加、呼吸困難がみられ、本剤を投与す。1回 3.2g, 1日2回, 7日間投与により喀痰量、呼吸困難は軽減したが、解熱がみられず無効と判定した。本剤中止後 cefmenoxime (CMX) に変更し、その臨床効果はやや有効であった。

Case 12 48歳, 女性, 慢性気道感染症急性増悪

感染型気管支喘息にてステロイド療法(プレドニン

10mg/日)中、3日前から発熱、呼吸困難、咳嗽、喀痰がみられ、本剤を投与す。1回 3.2g, 1日2回, 14日間投与により自覚症状、白血球数、CRPの改善がみられ、有効と判定した。この間、プレドニン 30mg/日に一時期増量し、インスリン療法も併用した。

Case 13 55歳, 男, 肺結核

1ヵ月前から発熱、咳嗽、喀痰が持続し、咯血を伴うようになり来院。胸部レ線にて右中肺野に浸潤影を認め、本剤を投与す。1回 3.2g, 1日2回, 4日間投与したが、気管支ファイバースコープによる気管支洗浄液から結核菌が分離され本剤中止、以後抗結核療法に変更した。

IV. 考 案

BRL 28500 (BRL) は clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) の合剤である¹⁾。CVAは英国ビッチャム社が開発したβ-lactamase阻害剤で、それ自身は抗菌力は弱く、単独で臨床応用することはできないが、耐性菌の産生するペニシラーゼ型およびペニシラーゼとセファロsporinナーゼの中間の性質をもつIc型β-ラクタマーゼを強く不活化する。そのため、β-ラクタム剤はCVAの併用により、β-ラクタマーゼ産生菌に対してもその本来の抗菌力を発揮することができる²⁾。また、TIPCは、グラム陽性・グラム陰性菌および嫌気性菌に対し広範囲で強力な殺菌力を有する注射用ペニシリン系抗生剤であり、CVAの阻害作用の弱いセファロsporinナーゼ型β-ラクタマーゼには安定であるが、CVAの阻害作用の強いペニシラーゼ型β-ラクタマーゼには加水分解を受けやすい。したがって、TIPCとCVAの配合剤であるBRLは全ての型のβ-ラクタマーゼに対し安定となる¹⁾。

BRLについて私共が測定したMICは、*S. aureus*では0.78~12.5 μg/mlに分布しピークは1.56 μg/ml、*E. faecalis*では12.5~100 μg/ml以上に分布しピークは50 μg/ml、*E. coli*では0.39~100 μg/mlに分布しピークは1.56 μg/mlと50 μg/mlの二峰性を示し*K. pneumoniae*では1.56~50 μg/mlに分布しピークは6.25 μg/ml、*P. mirabilis*では0.39~100 μg/mlに分布しピークは0.78 μg/ml、*P. vulgaris*では0.1~50 μg/mlに、*M. morgani*では0.39~50 μg/mlに、*S. marcescens*では1.56~100 μg/ml以上に分布しピークは50 μg/mlであった。BRLはTIPCと比較し、*E. faecalis*を除くこれらすべての菌株に対し優れた抗菌力を示し、特に*K. pneumoniae*、*P. vulgaris*で著明であった。

このような優れた抗菌力をもつBRLの臨床面での有用性を検討するため、肺炎8例(マイコプラズマ肺炎2例を含む)、肺化膿症1例、慢性気道感染症急性増悪3

例, 肺結核 1 例の計 13 例に BRL を使用した。臨床効果は有効 8 例, やや有効 1 例, 無効 1 例, 判定不能 3 例 (マイコプラズマ肺炎 2 例, 肺結核 1 例) であり, 有効率は 80% であった。細菌学的効果では慢性気道感染症急性増悪の 1 例で分離された *E. coli* が除菌された。副作用は発疹 1 例, 好酸球増多がみられたが, いずれも軽度であった。

以上, BRL は各種呼吸器感染症治療に有効かつ安全性の高いものと考えられた。

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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について, (1968 年制定, 1974 年改訂)。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 斎藤 玲: 経口抗生剤の進歩, BRL 28500 (Clavulanic acid-Amoxicillin)。臨床と細菌 11: 35~42, 1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)

MASAHITO KATO, JOICHI KATO, YOSHIMITSU HAYASHI, MIZUO TSUZUKI,
TOMONORI TASHIRO, TAKASHI ITO and TOSHIHIKO TAKEUCHI

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

KUNIO NANJO

Nagoya City Josai General Hospital

HIDEKAZU HANAKI, IKUJI USAMI and HIDEKAZU KUROKI

The Fourth Department of Internal Medicine, Nagoya City Higashi General Hospital

The antibacterial activity and clinical effect of BRL 28500, a formulation of clavulanic acid (1 part) and ticarcillin (15 parts), have been evaluated.

1. Antibacterial activity:

The minimum inhibitory concentrations of BRL 28500 and ticarcillin alone were measured against clinically isolated strains of *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morganii* and *S. marcescens*. Against all microbacteria except *E. faecalis* and particularly against *K. pneumoniae*, was superior in antibacterial activity to ticarcillin alone.

2. Clinical effect:

BRL 28500 was administered to 13 patients with pulmonary infections (8 with pneumonia including 2 mycoplasmal pneumonia, 1 with lung abscess, 3 with acute exacerbation of chronic bronchitis and 1 with pulmonary tuberculosis). Clinical effects were evaluated as good in 8 patients, fair in 1, poor in 1 and unevaluable in 3 (2 cases with mycoplasmal pneumonia and 1 with pulmonary tuberculosis). The overall efficacy rate was thus 80%. *E. coli* was eliminated in one patient with acute exacerbation of chronic bronchitis. A mild rash in 1 patient and an eosinophilia in another was observed.