

高齢者における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

鈴木幹三・山本和英・足立 暁・岸本明比古・山本 俊幸

名古屋市厚生院内科

Clavulanic acid と Ticarcillin との配合剤である BRL 28500 を高齢者における感染症 8 例に使用し、その臨床効果および副作用を検討した。疾患の内訳は肺炎 4 例、尿路感染症 2 例、敗血症 1 例、不明熱 1 例である。その結果、8 例中有効 2、やや有効 5、無効 1、有効以上の有効率 25%、やや有効以上の有効率 87.5% であった。細菌学的効果では *E. coli* 2 株は菌消失したが、*P. mirabilis* 1 株は *P. aeruginosa* に菌交代した。

副作用は認められず、本剤使用によると思われる検査値異常は、貧血 1 例、好酸球増多 1 例がみられたが、いずれも本剤投与中止後軽快した。基礎疾患を有した高齢者を対象として、以上の臨床成績が得られ、BRL 28500 の高齢者に対する有用性が示唆された。

今日の感染症に対する化学療法は、 β -lactam 系抗生物質がその主流となり、臨床大きく貢献しているが、一方で耐性菌の出現も問題となっており、この耐性化の主要な原因は、細菌の β -lactamase 産生によるものである。

BRL 28500 は Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の比率で配合した注射用抗生物質製剤である。CVA は、 β -lactamase 阻害剤で、それ自身の抗菌力は弱く、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 (特にペニシリンナーゼ型、セフロキシマーゼ型) 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、ペニシリンナーゼ型の β -lactamase には、加水分解を受けやすく不安定であるが、セファロスポリンナーゼ型の β -lactamase には安定である。従って、CVA と TIPC の配合剤 BRL 28500 は全ての型の β -lactamase に安定となる¹⁾。

今回、この BRL 28500 を高齢者における感染症に使用し、その臨床効果および副作用を検討した。

I. 対象患者と研究方法

対象患者は、昭和 59 年 7 月から昭和 59 年 10 月までに当科に入院した 73 歳から 92 歳までの高齢者 (平均 81 歳) 8 例 (男 4 例、女 4 例) である。疾患の内訳は肺炎 4 例、尿路感染症 2 例、敗血症 1 例、不明熱 1 例である。基礎疾患は全例に認められ、脳血管障害後遺症、動脈硬化症、痴呆などがみられた (Table 1)。

BRL 28500 の投与は皮内反応陰性を確かめたうえ行い、1 回 1.6 g あるいは 3.2 g、1 日 2 回、生理食塩液 100 ml に溶解し 30~60 分、または、電解質液 200 ml に溶解し 60 分で点滴静注した。投与日数は 4~21 日 (平

均 12.1 日)、投与総量は 22.4~128.0 g (平均 62.8 g) であった。本剤投与中は他の抗生物質の併用はしなかった。

治療効果判定は下記の基準に従った。

著効: 薬剤投与 3 日以内に明らかに下熱し 1 週間以内に CRP を含めた炎症所見が消失したもの。

有効: 1 週間以内に下熱したが、CRP を含めた炎症所見の改善が遅れたもの。

やや有効: 下熱傾向は認められるが、1 週間後も完全に 37°C 以下にならず、CRP を含めた炎症所見の改善が少ないもの。

無効: 下熱傾向はなく、薬剤投与を持続しても発熱その他の所見に何ら改善が得られなかったもの。

副作用に関しては、発熱、発疹などの臨床症状、血液像、血小板数、肝・腎機能などを BRL 28500 投与の前後で観察した。

II. 臨床成績

Table 1 に示すように、肺炎 4 例のうち有効 1 例、やや有効 2 例、無効 1 例、尿路感染症 2 例はやや有効、敗血症 1 例は有効、不明熱 1 例はやや有効であり、全体では 8 例中有効 2、やや有効 5、無効 1、有効以上の有効率 25%、やや有効以上の有効率 87.5% であった。細菌学的効果では、*E. coli* 2 株 (症例 5, 7) は菌消失したが、*P. mirabilis* 1 株 (症例 6) は *P. aeruginosa* に菌交代した。

以下に代表的な症例の経過概要、臨床効果について簡単に記す。

症例 1 77 歳、女、肺炎

昭和 59 年 8 月 1 日、39°C の発熱、嘔吐、チアノーゼが出現し、胸部 X 線で右中下野に陰影を認め、肺炎と

Table 1 Clinical effect of BRL28500

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				β -lac- tamase	Administration of BRL28500			Clinical effect	Side effect	
								BRL 28500		TIPC			Daily dose (g \times time)	Route	Duration (days)			Total dose (g)
							10 ⁸	10 ⁸	10 ⁸	10 ⁶								
1	H.A.	77	F	27.8	Pneumonia	Arteriosclerosis	Normal flora Not examined						1.6 \times 2	D.I.	15	46.4	Good	(-)
2	K.C.	83	F	29.5	Pneumonia	CVD	(-)						1.6 \times 2	D.I.	12	36.8	Fair	Anemia
3	T.S.	88	F	29.5	Pneumonia	Bronchial tuberculosis	(-)						3.2 \times 2	D.I.	21	128.0	Fair	(-)
4	R.I.	79	M	43.0	Pneumonia	CVD	Normal flora (-)						3.2 \times 2	D.I.	15	89.6	Poor	(-)
5	S.K.	73	M	35.5	UTI	CVD	<i>E. coli</i> (##) (-)						3.2 \times 2	D.I.	8	44.8	Fair	(-)
6	S.T.	78	M	32.0	UTI	CVD	<i>P. mirabilis</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (a few)	6.25	3.13	800	25	(-)	3.2 \times 2	D.I.	4	22.4	Fair	Eosinophilia
7	K.H.	92	F	36.5	Sepsis	UTI, Anemia Ovarian tumor	<i>E. coli</i> (+) (-)	3.13	3.13	3.13	1.56	(-)	3.2 \times 2	D.I.	15	89.6	Good	(-)
8	S.K.	78	M	58.0	FUO	Dementia	Not determined Not determined						3.2 \times 2	D.I.	7	44.8	Fair	(-)

CVD : Cerebral vascular disease

UTI : Urinary tract infection

FUO : Fever of unknown origin

Causative organism : Before treatment

After treatment

診断し入院した。喀痰よりは起炎菌を決定できなかったが、同日より本剤 1.6g 1日2回点滴静注を開始したところ、8月5日には下熱、本剤の15日間の使用により、臨床症状の改善、白血球数の正常化、および胸部X線所見の改善が得られ、有効と判定した。

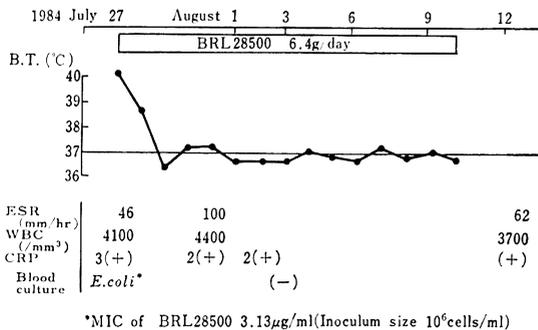
症例 6 78歳，男，尿路感染症

昭和59年10月17日，尿カテーテル交換後，血尿，悪寒，39.8°Cの発熱を認め，尿培養では *P. mirabilis* が検出され，尿路感染症と診断し，同日より本剤 3.2g 1日2回点滴静注を開始したところ，下熱傾向を認めたが，10月20日再び 38.1°C と上昇したため他剤 (MINO+CTT) に変更した。細菌学的には *P. aeruginosa* に菌交代した。白血球数は改善したが，以上の臨床経過および尿沈査所見が持続したことなどにより，やや有効と判定した。なお，本剤使用後好酸球が 8% に増加したが，その後処置なしで 6% に減少した。

症例 7 92歳，女，敗血症 (Fig.1)

昭和59年7月26日より発熱，27日には 41°C に上昇，悪寒を伴い，血液培養を行い入院した。同日より本剤 3.2g 1日2回点滴静注を開始，投与3日目には下熱し，この間血液培養より *E. coli* が検出され，尿路感

Fig.1 K. H. 92 yrs. female Sepsis



染症を基礎とした敗血症と診断した。本剤の15日間投与により，血液培養は陰性化，CRPは軽快し，有効と判断した。本例の血液分離 *E. coli* は，β-lactamase 非産生菌であり，MICを化学療法学会標準法 10⁶/ml 菌液接種で測定すると，BRL 28500は 3.13 μg/ml であった。

III. 副作用

本剤投与による悪心，発熱，発疹などの自覚的副作用は認めなかった。

Table 2 Laboratory findings before and after BRL28500 therapy

No.	Case		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Plat. (×10 ⁴ /mm ³)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A.)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	H.A.	B	364	11.9	19,900	0	23.2	30	10	11.7	19.6	1.0
		A	347	11.2	4,800	0	29.8	25	13	11.9	9.6	1.2
2	K.C.	B	407	12.8	16,000	0	25.1	13	6	5.2	22.7	
		A	339	11.1	11,300	0	44.8	15	8	6.9	10.0	0.8
3	T.S.	B	340	10.4	4,100	0	26.0	14	4	7.4	8.8	1.0
		A	307	9.5	4,700	1	20.4	21	10	9.5	16.7	1.4
4	R.I.	B	406	12.3	9,400	0	43.9	18	20	6.3	14.2	1.2
		A	425	12.9	11,900	0	37.7	26	25	5.6	11.2	1.3
5	S.K.	B	393	12.1	5,900	0	19.4	26	43	5.3	11.7	1.2
		A	405	12.2	6,600	2	13.5					1.2
6	S.T.	B	437	13.0	26,800	0	22.6	21	17	12.8	19.8	1.2
		A	420	12.2	9,600	8	22.5	30	24	8.8	9.8	0.9
7	K.H.	B	307	9.7	4,100	0	12.3	25	19	4.5	14.1	1.3
		A	277	8.5	3,700	2	22.2	21	10	4.2	14.6	1.1
8	S.K.	B	397	12.9	8,300	0	17.6	17	13	7.7	19.1	1.5
		A	447	13.8	6,300	1	20.6	16	5	6.7		1.4

B: Before, A: After

本剤投与前後の検査値は Table 2 に示すとおりで、症例 2 で軽度の貧血を認め、本剤投与中止後無処置で改善を示したことから、本剤との関連性が考えられた。症例 6 で好酸球が 8% と軽度増加し、本剤投与中止後処置なしで 6% に減少したことより、本剤との関連性が示唆された。その他、本剤によると考えられる異常値はなかった。

IV. 考 按

感染症の起炎菌には変貌がみられ、グラム陽性球菌の減少とグラム陰性桿菌の増加、とくに *Serratia* とブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の増加、耐性菌の増加がみられてきたが²⁾、1980 年代に至り、第三世代セフェム剤の導入と関連すると考えられるが、*S. aureus*, *E. faecalis* などグラム陽性球菌が再び増加する傾向がみられ、一つの問題点となっている。

化学療法の発達した今日でも、高齢者にとって肺炎は最も重要な疾患の一つである。高齢者の院内感染末期肺炎においては肺炎桿菌、緑膿菌、大腸菌などが重要と考えられ³⁾、これらの菌種における β -lactamase 産生株が治療上問題となってきている。

今日の感染症に対する化学療法は、広範囲の抗菌スペクトラムと高い安全性などの点から β -lactam 系抗生物質、なかでもセフェム剤がその主流となり、治療上大きく貢献している。TIPC は *P. aeruginosa* 感染症を含む中等度から重度感染症に適応を持つ非経口半合成ペニシリン製剤で、強い殺菌作用と安全性などが確認されており、とくに宿主感染防禦能の減弱した患者においても高い有用性が認められている⁴⁾。しかしながら、近年 β -lactam 剤に対して耐性の臨床分離菌が増加しており、その主要な原因は β -lactamase 産生であり、TIPC もそれらの β -lactamase 産生菌（ペニシリナーゼ型）には無効である。これらの耐性菌には、*S. aureus*, *E. coli*, および *Klebsiella* 属などの重要な病原菌が含まれ、CVA はこれらが産生する β -lactamase を不可逆的に阻害して、TIPC の加水分解を保護する目的で配合された⁵⁾。以上のことより、BRL 28500 は難治性重症感染症を含む広汎な感染症に治療効果が期待できる薬剤である。

今回、私どもが対象とした高齢者 8 例は、全例が脳血

管障害後遺症をはじめ種々の基礎疾患を有し、ほとんどが寝たきりの状態であり、compromised host と考えられ、重症度は中等症ないし重症であった。このような背景において、全体の有効率は 25% と低かったが、8 例中 7 例 (87.5%) がやや有効以上であった点は評価しうる成績と考える。

細菌学的効果からみれば、3 例中 2 例 (66.7%) で除菌され、良好な成績と考えられた。また、症例 6 では *P. mirabilis* から *P. aeruginosa* へ菌交代した。この *P. mirabilis* は β -lactamase 非産生株であったが、MIC (10^8 /ml 菌液接種) は TIPC 800 μ g/ml, BRL 28500 6.25 μ g/ml であり、本剤が奏効したと思われる。また、症例 7 における *E. coli* も β -lactamase 非産生株であり、本剤の β -lactamase 産生株に対する有効性は検討できなかった。

副作用は認められず、本剤使用によると思われる検査値異常は、貧血 1 例、好酸球増多 1 例がみられたが、いずれも本剤投与中止後改善した。

基礎疾患を有した高齢者を対象として、以上の臨床成績が得られ、BRL 28500 の高齢者に対する有用性が示唆された。

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, 東京, 1985
- 2) 鈴木幹三, 中森祥隆, 蝶名林直彦, 立花昭生, 中田敏一郎, 岡野 弘, 谷本晋一, 松岡ひろ子: 虎の門病院における 10 年間の痰中細菌の推移。感染症誌 55: 795~801, 1981
- 3) 鈴木幹三, 岸本明比古, 山本俊幸, 他: 剖検肺より分離された細菌叢と末期の肺炎に関する研究。日胸疾会誌 22: 570~576, 1984
- 4) 上田 泰: Ticarcillin (TIPC) の基礎的・臨床的研究のまとめ。Chemotherapy 25: 2389~2403, 1977
- 5) 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

CLINICAL STUDIES ON BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN THE AGED PATIENTS

KANZO SUZUKI, KAZUhide YAMAMOTO, SATORU ADACHI,
AKIHIKO KISHIMOTO and TOSHIYUKI YAMAMOTO
Department of Internal Medicine, Nagoyashi Koseiin Geriatric Hospital

BRL 28500, a new antibiotic formulation consisting of one part clavulanic acid plus 15 parts ticarcillin, was administered to 8 aged patients with infections (pneumonia 4 cases, urinary tract infection 2 cases, sepsis one case, fever of unknown origin one case) to evaluate its clinical efficacy and side effects.

The clinical efficacy was evaluated as "good" in 2 cases, "fair" in 5 cases and "poor" in one case. The efficacy rate including excellent and good was 25% and it excepting poor was 87.5%.

Bacteriologically, two strains of *E. coli* were eradicated, but one strain of *P. mirabilis* was replaced to *P. aeruginosa* after BRL 28500 administration.

No side effects were observed. The abnormal laboratory test values were recorded in anemia in one case and eosinophilia in one case, but these abnormal values returned to normal after discontinuation of the drug.

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