

## 呼吸器感染症における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

早瀬 満・大谷 信夫  
金沢医科大学呼吸器内科

Clavulanic acid と Ticarcillin の合剤である BRL 28500 を呼吸器感染症 7 例 8 エピソードに投与したところ著効 1 エピソード、有効 2 エピソード、やや有効 2 エピソード、無効 1 エピソード、判定不能 2 エピソードの臨床効果を得た。起炎菌は *S. aureus* 1, *S. pneumoniae* 2, *H. influenzae* 3, *P. aeruginosa* 1, 計 7 エピソードで *P. aeruginosa* と *H. influenzae* それぞれ 1 株以外は除菌しえた。副作用は 1 例もなく、臨床検査値異常は S-GPT 上昇 3 エピソード、血小板減少・S-GPT 上昇・BUN 上昇・クレアチニン上昇を 1 エピソードと計 4 エピソードにみられたが、S-GPT 上昇の 1 エピソードは本剤投与との因果関係が疑われたが、その程度は軽微で、本剤投与中止で速やかに正常域に復した。残りの 3 エピソードはすべて基礎疾患のためと判断した。

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) は  $\beta$ -lactamase のうち Penicillinase の阻害が特異的である Clavulanic acid (以下 CVA と略す) と Cephalosporinase に安定である Ticarcillin (以下 TIPC と略す) を 1:15 の比率に配合した注射用抗生剤である。近年、各科領域において耐性菌、特に  $\beta$ -lactamase 産生菌による感染症が大きな問題となっており、新しい抗生剤が開発されているものの決定的薬剤はみられず、本剤のような  $\beta$ -lactamase 阻害剤と既存の抗生剤の合剤の効果が期待されている<sup>1)</sup>。今回、私達は BRL 28500 を呼吸器感染症例に投与する機会を得たので臨床効果、副作用などについて報告する。

### I. 投与症例 (Table 1)

投与対象は昭和 59 年 6 月から 10 月までに金沢医科大学に入院した呼吸器感染症 7 例 8 エピソード (症例 3 と 8 は同一症例) で、性別は男 6 例、女 1 例、年齢は 18 歳から 73 歳にわたっていた。臨床診断は肺炎 2 例、閉

塞性肺炎が 1 例 2 エピソード、気管支拡張症の二次感染 2 例、肺気腫の急性増悪 1 例、Mycoplasma 肺炎 1 例で基礎疾患、合併症としては肺癌が 2 例、珪肺症が 1 例、肝機能障害が 2 例にみられた。Mycoplasma 肺炎例は適応外のため臨床効果、細菌学的効果の判定は除外し、副作用のみ対象とした。投与法は症例 4 は静注にて行い、他は生理食塩液あるいは 5% グルコースに溶解し点滴静注した。投与量は静注例では 1 回 1.6 g を 1 日 4 回投与し、他は 1 回 1.6 g ないし 3.2 g を 1 日 2 回投与した。投与総量は 22.4 g から 89.6 g にわたった。

### II. 細菌学的検討

喀痰は西岡らの方法<sup>2)</sup>に準じ定量培養を行い起炎菌を決定し、 $\beta$ -lactamase 産生の有無、最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略す) を測定した。細菌学的効果は本剤投与前後に喀痰定量培養を行い、起炎菌が消失したものを eradicated, 持続して分離されたものを persistent, 菌交代現象がみられたものを bacterial exchanged と判定

Table 1 Clinical cases treated with BRL28500

No.	Case	Sex	Age	Clinical diagnosis	Underlying disease	Dosage (g×times×days=total)
1	S.A.	F	18	Bronchiectasis		3.2×2×6+3.2=41.6
2	T.H.	M	65	Pneumonia	Lung cancer	3.2×2×4 =25.6
3	W.S.	M	71	Obstructive pneumonia	Lung cancer	3.2×2×10 =64.0
4	H.K.	M	63	Pulmonary emphysema acute exacerbation		1.6×4×7 =44.8
5	K.J.	M	47	Bronchiectasis	Liver dysfunction	3.2×2×14 =89.6
6	M.K.	M	73	Pneumonia	Pneumoconiosis	1.6×2×7 =22.4
7	T.H.	M	32	Mycoplasmal pneumonia	Liver dysfunction	3.2×2×4 =25.6
8	W.S.	M	71	Obstructive pneumonia	Lung cancer	3.2×2×6 =38.4

Table 2 Clinical, Bacteriological and Side effect

No.	Causative organism	MIC 10 <sup>6</sup> CFU/ml	$\beta$ -lactamase	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1	<i>P. aeruginosa</i>	0.39	—	Persistent	Poor	—
2	<i>H. influenzae</i>	1.56	+	Eradicated	Unjudged	—
3	<i>H. influenzae</i>	$\leq 0.1$	—	Eradicated	Excellent	—
4	<i>S. pneumoniae</i>	0.39	—	Eradicated	Fair	—
5	<i>H. influenzae</i>	$\leq 0.1$	—	Persistent	Good	—
6	<i>S. pneumoniae</i>	0.78	—	Eradicated	Good	—
7	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>			Unjudged	Unjudged	—
8	<i>S. aureus</i>	Not done	Not done	Eradicated	Fair	—

し、起炎菌不明例は undetermined, 本剤の抗菌活性が明らかでないものは unjudged とした。

### III. 臨床効果判定基準

起炎菌の判明している例では細菌学的効果を加味し、臨床症状、胸部X線所見、身体所見、臨床検査値の経過から2日以内に軽快したものを著効 (excellent), 1週間以内で軽快したものを有効 (good), 1週間以上2週間以内に改善したものをやや有効 (fair), 不変および悪化例を無効 (poor) と判定した。

### IV. 副作用に関する検討

本剤投与による副作用、特にアレルギー症状、胃腸症状の発現に留意した。また臨床検査値を本剤投与前後で比較し、異常値の有無をチェックした。検討した項目は末梢血の赤血球数 (RBC), 血色素量 (Hb), ヘマトクリット値 (Hct), 白血球数 (WBC) とその百分比, 血小板数 (PLTS), 肝機能では S-GOT, S-GPT, Al-p, T-Bilirubin (T-B) を、腎機能では BUN, クレアチニン (S-Cr) で、RBC, Hb, Hct, WBC とその百分比, PLTS は HemalogD (テクニコン) で S-GOT, S-GPT, Al-p, T-B, BUN, S-Cr は Smac (テクニコン) で測定した。

### V. 結果

#### (1) 臨床効果 (Table 2)

本剤を投与した呼吸器感染症7例8エピソードのうち、*Mycoplasma* 肺炎 (症例7) と基礎疾患の肺癌による症状が重症であった症例 (症例2) を除いた6エピソードのうち、excellent 1エピソード、good 2エピソード、fair 2エピソード、poor 1エピソードで good 以上の有効率は50%であった。

#### (2) 細菌学的効果 (Table 2)

*Mycoplasma* 肺炎を除く7エピソードすべてに起炎菌を推定しえた。*S. pneumoniae* 2, *S. aureus* 1, *H. influenzae* 3, *P. aeruginosa* 1 で MIC と  $\beta$ -lactamase 産生は *S. aureus* 以外の6株についてみた。 $\beta$ -lactama-

se 産生陽性は MIC 1.56  $\mu$ g/ml の *H. influenzae* 1株のみで、他はすべて陰性で、MIC は 0.78  $\mu$ g/ml 1株、0.39  $\mu$ g/ml 2株、 $\leq 0.1$   $\mu$ g/ml 2株で本剤投与後 *P. aeruginosa* と *H. influenzae* 1株は除菌しえなかったが、他5株はすべて消失した。

#### (3) 副作用 (Table 2)

アレルギー症状も胃腸症状もみた例はなく、その他、本剤によると思われる副作用はみられなかった。

#### (4) 臨床検査値の異常

本剤投与により臨床検査値の異常をみたのは、S-GPT 上昇3エピソード、PLTS 減少・S-GPT 上昇・BUN 上昇・S-Cr 上昇1エピソードの計4エピソードであった。PLTS 減少・S-GPT 上昇・BUN 上昇・S-Cr 上昇のエピソードは基礎疾患の肺癌が末期で、異常値はすべて基礎疾患の悪化のためで本剤との関連は無しと判断した。S-GPT のみの上昇3エピソードのうち2エピソードも、本剤投与前に S-GPT 異常があり、合併症としての肝機能障害のためで本剤投与に関係なしと判断した。残りの S-GPT 上昇1エピソードは本剤投与にて S-GPT 42 から 105 に上昇しており、本剤との関連ありと判断した。ただ、上昇の程度は軽微で特に治療はせず、本剤投与終了後速やかに正常域に復した。

### VI. 考察

$\beta$ -lactamase のうち Penicillinase inhibitor である CVA と Cepharosporinase に安定である TIPC の合剤である本剤は、 $\beta$ -lactamase 産生による耐性菌による感染症の治療に有用性があることを予想しうることができる。呼吸器感染症では TIPC は単剤では適応が認められていない。現在、呼吸器感染症の起炎菌としては *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *P. aeruginosa* などが重視されている。このうち *S. pneumoniae* は現在まで  $\beta$ -lactamase 産生株の報告は本邦ではみられていない。*H. influenzae* は松本らの報告<sup>3)</sup>では10%に  $\beta$ -lactamase 産生 Ampicillin (ABPC) 耐性菌の出現

Table 3 Laboratory findings before and after BRL 28500 treatment

Case No.	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Hct (%)	WBC	Eos. (%)	PLTS ( $\times 10^4$ )	GOT (U/L)	GPT (U/L)	AI-P (U/L)	T-B (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Remarks
1	B	447	7.8	25.2	10,380	5	62.0	2	105	0.3	7	0.5	
	A	459	8.0	27.7	7,150	6	33.0	3	90	0.2	4	0.6	
2	B	457	13.6	44.2	5,740	0.3	13.7	18	78	0.8	34	1.2	
	A	430	13.2	40.0	3,170	0.4	3.5	57	94	0.7	42	1.3	
3	B	431	12.4	38.4	12,450	2	55.0	19	85	0.7	9	1.0	
	A	456	12.8	40.9	5,550	5	49.0	19	78	0.3	17	1.2	
4	B	559	18.0	54.1	12,080	2.2	56.5	42	72	0.7	14	1.1	
	A	560	17.2	53.8	12,340	1.8	60.0	105	74	0.6	17	1.1	
5	B	493	14.7	45.5	11,940	0.9	26.3	80	156	0.8	19	1.1	
	A	463	13.9	43.7	7,810	2.2	21.5	47	103	0.5	12	1.2	
6	B	351	11.3	35.8	4,820	3.7	12.3	13	99	1.0	10	0.9	
	A	381	12.3	39.1	5,090	3.8	12.5	19	88	0.4	10	0.7	
7	B	499	15.5	47.0	7,250	1	21.0	24	83	0.6	12	1.2	MPCF 32
	A	446	14.1	42.1	8,660	3	29.0	40	117	0.5	8	1.0	CHA 128
8	B	413	12.7	39.0	8,590	3	24.0	13	90	1.0	14	1.2	
	A	399	12.3	37.6	5,500	6	54.0	13	104	0.3	9	1.0	

B : Before A : After

が報告されており、また、*B. catarrhalis* は NINANE<sup>4)</sup> によればそのほとんどが  $\beta$ -lactamase 産生株といわれており、これら2菌種については本剤の有用性が期待できる。また、本剤と類似した薬剤として経口剤であるが Sultamicillin (SBTPC) がすでに報告されている<sup>5)</sup>。

SBTPC は  $\beta$ -lactamase inhibitor である Sulbactam と ABPC をエステル結合させたものであり、本剤は CVA と TIPC の合剤である点を比較すると ABPC と TIPC の抗菌スペクトルの相違が両者の差に反映するといえよう。この点考えると本剤は *P. aeruginosa* 感染症への適応が期待される。今回の検討では *P. aeruginosa* 感染は1例のみであったが、その MIC が 0.39  $\mu\text{g/ml}$  であった点、注目に値する結果と考えている。

#### 文 献

1) 第33回日本化学療法学会総会編：新薬シンポジ

ウム, BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin)。東京, 1985

- 2) 西岡きよ, 助川善兵衛, 渡辺貴和雄, 宇塚良雄, 松本慶蔵: 呼吸器感染症の起炎菌検索に関する検討, 第一報 喀痰定量培養。臨床検査 17: 1007~1009, 1974
- 3) 松本慶蔵: 肺炎の難治化因子。臨床医 9 (11): 17~23, 1983
- 4) NINANE, G.; M. J. KRAYTIRAN & C. P. PIOT: Bronchopulmonary infection due to  $\beta$ -lactamase producing *Branhamella catarrhalis* treated with amoxicillin/clavulanic acid. Lancet 2: 257, 1983
- 5) 早瀬 満, 大谷信夫: 呼吸器感染症に対する Sultamicillin の臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-2): 281~284, 1985

## CLINICAL STUDY OF BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) ON THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTION

MITSURU HAYASE and NOBUO OHYA

Division of Respiratory Disease, Department of Internal Medicine,  
Kanazawa Medical University

BRL 28500 administered to 8 episodes of 7 patients with respiratory tract infection. The clinical efficacy was excellent in one episode, good in two episodes, fair in two episodes, poor in one episode and unjudged in two episodes.

As side effects, three episodes showed slight elevation of S-GPT, one episode showed thrombocytopenia, slight elevation of S-GPT, BUN and creatinine in serum. In one episode of S-GPT elevation, S-GPT were improved rapidly without treatment. In the other episodes, the abnormality of clinical laboratory data were influenced with underlying diseases.

The causative organisms were able to isolate from 7 episodes i. e. *S. aureus*; one, *S. pneumoniae*; two, *H. influenzae*; three and *P. aeruginosa*; one episode. *H. influenzae* was isolated persistently in one case and *P. aeruginosa*, too.