

造血管腫瘍等の Compromised host に続発する二次感染に対する BRL28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床効果の検討

澤田博義・田嶋政郎・和泉洋一郎・石倉浩人

望月敏弘・岡崎俊郎・内野治人

京都大学医学部第1内科

稲本康彦

京都市立病院内科

岡田 弘

国立京都病院第3内科

塩村惟彦

静岡県立総合病院内科

Clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) の合剤である BRL 28500 を造血管腫瘍患者に合併した 21 例, SLE あるいは皮膚筋炎の膠原病患者に合併した 2 例, 胆管癌に合併した 1 例, 計 24 例の感染症に投与し, 敗血症もしくは敗血症疑いでは 6 例著効, 6 例有効, 1 例無効, 呼吸器感染症では 1 例著効, 4 例有効, 1 例無効, 2 例不明, 尿路感染症では 1 例有効, 皮膚・軟部組織感染症では 1 例やや有効, 1 例不明, すなわち著効 7 例, 有効 11 例, やや有効 1 例, 無効 2 例, 効果判定不明 3 例で, 有効率 85.7% (18/21) の結果が得られた。

Ticarcillin 耐性菌分離症例 6 例に対する効果は 5 例に有効で, 有効率は 83% であった。

副作用は, 発疹が 1 例に認められた。

本剤は造血管腫瘍患者等に合併した Compromised host に続発する二次感染症の治療に有用と思われる。

クラバン酸 (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¹⁾。CVA そのものは抗菌力が弱いため単独では使用できないが, ペニシリンナーゼ, オキシイ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, β -lactamase 阻害剤である CVA とグラム陽性菌, 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ーシリン ticarcillin (TIPC) との 1:15 の比率の配合剤である。CVA と TIPC の配合により β -lactamase 産生による TIPC 耐性菌, 特に *K. pneumoniae*, *B. fragilis* にまで抗菌スペクトラムが拡大され, また耐性菌による各種感染症および他抗生剤前投与無効例にも, 優れた臨床効果が期待できる²⁾。

また, CVA と TIPC の静注後の体内動態が類似しており, 高い血清中, 尿中濃度が得られるので, 協力的抗菌作用が期待できる²⁾。

今回, 我々は, ビーチャム薬品株式会社より本剤の提

供を受け, その臨床効果を検討する機会を得たので, その結果を報告する。

I. 患者および投与方法

昭和 59 年 5 月より昭和 60 年 7 月までに京都大学第一内科および関連病院に入院し, 感染症と診断された 24 例の患者に本剤を投与した。年齢は 16 歳から 77 歳 (平均 48.4 歳) で, 男女比は男 12 例, 女 12 例の男女同数であった。本剤の投与方法として, まず皮内反応陰性を確認した後 (全例陰性), 本剤 3.2g (CVA 0.2g + TIPC 3.0g) を生理食塩水, 注射用蒸留水, 5% ブドウ糖液, あるいは電解質液の 100 ml, 200 ml あるいは 250 ml に溶解し, 30 分から 120 分かけて点滴静注を行った。投与回数は 1 日 2 回を標準としたが, 重症あるいは難治症の感染症に対しては, 1 日 3 回投与したものが 8 例あった。効果判定は, 副作用や患者の都合で投与を中止したものを効果判定不明 (Unknown), 症状の消失および菌の陰性化が得られたものを著効 (Excellent), 本剤の投与が細菌学的あるいは臨床的に症状の改善に寄与したと考えられるものをその程度に従って, 有効

Table 1-1 Clinical effect of BRL 28500 treatment

Case Name	Age Sex	Disease (Underlying disease)	Treatment		Isolated bacteria	MIC ($\mu\text{g/ml}$) or disc				Clinical effect	Bacteriological effect	Remarks	
			Daily dose (g \times times)	Days		Route	BRL 28500	TIPC	+CVA(2)*				β -lactamase
						10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶		
1 K.I. M	43	Septicemia (CML)	3.2 \times 3	3	D.I.	200	100	800	800	400	100	Unchanged	CMX (Poor)
2 Y.T. M	46	Septicemia (AML)	3.2 \times 2	7	D.I.	6.25	1.56	3.13	1.56	3.13	1.56	Excellent	-
3 Y.S. F	76	Septicemia (Cancer of the bile duct)	3.2 \times 2 3.2 \times 3	3 15	D.I.	SBPC-disc (-)					Erased	Erased	CTX FOM (Poor)
4 Y.B. F	40	Suspect of septicemia (APL, DIC)	3.2 \times 2 3.2 \times 3	2 7	D.I.	SBPC-disc (+)					Unknown	Unknown	CTM AMK (Poor)
5 K.M. M	61	Suspect of septicemia (APL)	3.2 \times 3	12	D.I.	N.F. (Sputum)					Unknown	Unknown	PIP, CEZ AMK, CLDM (Poor)
6 Y.M. F	17	Suspect of septicemia (AML, Down syndrome)	3.2 \times 2	5	D.I.	-					Unknown	Unknown	-
7 M.M. F	49	Suspect of septicemia (ALL)	3.2 \times 2	7	D.I.	-					Unknown	Unknown	-
8 Z.N. M	17	Suspect of septicemia (ALL)	3.2 \times 2	3	D.I.	-					Unknown	Unknown	-
9 M.A. F	66	Suspect of septicemia (AML)	3.2 \times 2	10	D.I.	-					Unknown	Unknown	-
10 A.K. F	69	Suspect of septicemia (Malignant lymphoma)	3.2 \times 3	17	D.I.	-					Unknown	Unknown	-
11 Y.S. F	73	Suspect of septicemia (AML)	3.2 \times 3	9	D.I.	-					Unknown	Unknown	Eruption
12 S.F. M	77	Suspect of septicemia (AML)	3.2 \times 2	8	D.I.	-					Unknown	Unknown	CEZ (Poor)

* TIPC+CVA 2 $\mu\text{g/ml}$

ALL : Acute lymphocytic leukemia

CML : Chronic myelogenous leukemia

DIC : Disseminated intravascular coagulation

AML : Acute myelogenous leukemia

APL : Acute promyelocytic leukemia

Table 1-2 Clinical effect of BRL 28500 treatment

Case Name	Age Sex	Disease (Underlying disease)	Treatment		Isolated bacteria	MIC ($\mu\text{g/ml}$) or disc				Clinical effect	Bacteriological effect	Remarks			
			Daily dose (g \times times)	Days		Route	BRL 28500	TIPC	+ CVA (2)*				β -lactamase		
						10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶						
13 M.T.	44 F	Suspect of septicemia (APL)	3.2 \times 2	5	D.I.					Excellent	Unknown	-			
14 A.Y.	64 F	Tonsillitis (AML)	3.2 \times 2	8	D.I.	<i>S. aureus</i> (Swab of throat)		CBPC-disc (+)		Excellent	Eradicated	-			
15 K.M.	28 F	Bronchitis (Malignant lymphoma)	3.2 \times 2	5	D.I.	Normal flora (Sputum)				Good	Unknown	-			
16 K.K.	48 M	Bronchitis (ALL)	3.2 \times 2	8	D.I.	Normal flora (Sputum)				Good	Unknown	-			
17 T.I.	60 F	Bronchiectasis (SLE)	3.2 \times 2	11	D.I.	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> (Sputum)		CBPC-disc (-) CBPC-disc (#)		Good	Replaced (<i>S. marcescens</i>)	-			
18 S.Y.	52 M	Pneumonia (Malignant lymphoma)	3.2 \times 3	5	D.I.	<i>S. epidermidis</i> (#) (Sputum)		PIPC-disc (-)		Good	Eradicated	CEZ LMOX (Poor)			
19 Y.M.	29 M	Pneumonia (ALL)	3.2 \times 2	6	D.I.	(Sputum)				Poor	Unknown	PIPC, CFS TOB (Poor)			
20 H.Y.	26 M	Right inguinal abscess (Malignant lymphoma)	3.2 \times 1 3.2 \times 2	2 4	D.I.	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> sp. (Pus)		CBPC-disc (#)		Fair	Eradicated	-			
21 Y.N.	61 M	Cystitis (Malignant lymphoma)	3.2 \times 1 3.2 \times 2	2 4	D.I.	<i>E. faecalis</i> (10 ⁸ cfu/ml) (Urine)	50	50	50	50	50	50	Good	Eradicated	-
22 T.Y.	16 M	Tonsillitis (AMoL)	3.2 \times 2	5	D.I.	Normal flora (Swab of throat)				Unknown	Unknown	-			
23 T.M.	38 M	Periproctal abscess (APL)	3.2 \times 3	7	D.I.	Not done				Unknown	Unknown	Unknown	CTM (Poor)		
24 K.M.	61 F	Pneumonia (Dermatomyositis)	3.2 \times 2	6	D.I.	(Sputum)				Unknown	Unknown	Unknown	-		

APL : Acute promyelocytic leukemia
 AML : Acute myelogenous leukemia
 ALL : Acute lymphocytic leukemia
 SLE : Systemic lupus erythematosus
 AMoL : Acute monocytic leukemia

* TIPC+CVA 2 $\mu\text{g/ml}$

(Good), やや有効 (Fair), 効果の認められないものを無効 (Poor) とし, 主治医の判断に従って判定を下した。

II. 臨床成績

投与患者の概要を Table 1 に示す。各症例の感染巣は敗血症 3 例, 敗血症の疑い 10 例, 扁桃炎 2 例, 気管支炎 2 例, 気管支拡張症 1 例, 肺炎 3 例, 膀胱炎 1 例, 皮下膿瘍 1 例, 肛門周囲膿瘍 1 例である。

なお, 症例 22 と 23 はグロブリン製剤併用のため, 症例 24 は感染症状不明確なため, 効果判定不能例とした。以下に症例の概要を述べる。

症例 1 昭和 54 年発症の CML で busulfan 投与を行っていたが, 昭和 59 年 4 月, 急性転化を生じ入院。化学療法を施行していたが, 昭和 60 年 1 月, 発熱を生じ cefmenoxime (CMX) を投与するも無効。2 月に入って血液培養にて *E. cloacae* を検出, BRL 28500 3.2g×3/day を 3 日間投与するも解熱傾向なく, 血液培養からも同一菌を検出したので無効と判定した。

症例 2 昭和 59 年 3 月発症の AML。昭和 60 年 1 月, 再燃のため入院。再寛解導入療法施行後, 発熱を来した血液培養にて *E. coli* を検出した。BRL 28500 3.2g×2/day を 7 日間投与したところ, 顆粒球減少時にもかかわらず解熱し, また投与 5 日後に施行した血液培養でも菌は陰性, 著効と判定した。

症例 3 昭和 60 年, 黄疸出現。胆管癌と診断され, 入院。4 月頃より連日 38°C 以上の発熱が続き, 静脈血より *E. agglomerans* を検出した。当初 cefotaxime (CTX) 4g/day, fosfomycin (FOM) 4g/day の併用投与を行うも無効で BRL 28500 3.2g×3/day 15 日間, その後 3.2g×2/day 3 日間の投与を行った。BRL 28500 投与 5 日目よりほぼ 37°C 台に解熱した。元来, 腫瘍熱と考えられる 37°C 台の発熱があるので, これは BRL 28500 の効果と考え, 有効と判定した。ただし, 本剤投与第 8 日目に 38.8°C の fever が一度だけあったので, 10 日目より CMX 2g×3/day 6 日間, 2g×2/day 3 日間の併用投与を行った。

なお, 血液培養は投与開始 4 日目に陰性となった。

症例 4 昭和 58 年 7 月発症の APL。昭和 59 年 9 月, 再燃, 再寛解導入療法施行中に敗血症と思われる高熱を来し, cefotiam (CTM) 2g/day, amikacin (AMK) 400 mg/day の投与を行うも無効で, 10 月 14 日より BRL 28500 3.2g×3/day 7 日間, 3.2g×2/day 2 日間の投与を行った。投与 3 日目より, 解熱傾向となり 5 日目より 36°C 台となったので著効と判定した。なお, 本剤は血液培養で菌を検出できなかった。

症例 5 APL の強化療法のため, 昭和 59 年 9 月, 入院, 化学療法施行後敗血症と思われる高熱持続, pipe-

racillin (PIPC), AMK, cefazolin (CEZ), clindamycin (CLDM) 投与するも無効のため, BRL 28500 3.2g×3/day 12 日間の投与を行った。投与 4 日間より解熱傾向となり, 7 日後に 36°C 台となったので有効と判定した。起炎菌は不明である。

症例 6 昭和 59 年 11 月発症のダウン症候群に併発した AML。寛解導入療法施行中, 敗血症を疑わせる発熱を生じ, BRL 28500 3.2g×2/day 5 日間の投与を行い, 発熱は 3 日間で消失したので有効と判定した。なお, 起炎菌は不明である。

症例 7 昭和 57 年 10 月発症の ALL。昭和 59 年 9 月, 再発し入院。昭和 60 年 3 月, 敗血症様発熱を来し, BRL 28500 3.2g×2/day 7 日間の投与を行ったところ, 投与 3 日目には平熱となり, 解熱効果および CRP 所見の改善より有効と判定した。起炎菌は不明である。

症例 8 昭和 57 年 9 月発症の ALL。昭和 60 年 1 月, 再発。以後, 抗白血病剤による化学療法をくりかえしてきた。昭和 60 年 3 月, 発熱。敗血症を疑い BRL 28500 3.2g×2/day 3 日間投与したところ, 速やかに解熱, 著効と判定した。なお, 起炎菌は検出できなかった。

症例 9 昭和 56 年 4 月発症の AML。昭和 60 年 3 月, 末梢血と骨髄に芽球が出現し, 化学療法を施行したところ, 4 月始めより汎血球減少となり敗血症を疑わせる発熱を認めたので BRL 28500 3.2g×2/day, 10 日間投与を行ったところ, 8 日目より解熱し, 一般状態も改善したので有効とした。起炎菌は検出しなかった。

症例 10 昭和 60 年 3 月発症の malignant lymphoma (Stage IV)。4 月, 化学療法施行後, 白血球減少を来し敗血症を疑わせる発熱を生じたが, 血液培養で菌は検出しなかった。当初 CMX 2g を 1 回投与したが, その後 BRL 28500 に変更した。本剤投与 3 日後より解熱し著効と判定した。

症例 11 昭和 59 年 9 月発症の AML。昭和 60 年 4 月, 再発のため入院。再寛解導入療法施行後, 発熱を来し敗血症を疑った。以前に PIPC 6g/day の点滴を行い, その 1 週間後に皮疹を生じ PIPC による薬疹と判断したことがあるが, 皮内反応陰性のため本剤 3.2g×3/day の投与を行った。本剤投与 9 日目に全身に皮疹を生じ, 本剤による薬疹と判断し, 投与を中止したが, 投与 5 日目頃より解熱傾向があり, 投与中止日には平熱となったので有効と判定した。

症例 12 昭和 59 年 7 月, MDS (RAEB) と診断し, Ara-C 少量療法で完全寛解となった症例である。昭和 60 年 6 月, 再発。化学療法を施行したところ, 白血球数の著減がみられ, 敗血症を疑わせる発熱を来した。

CEZ 4g/day の投与は無効であったので、BRL 28500 3.2g×2/day 8日間の投与を行った。投与4日目より解熱傾向が著明となり、5日目には平熱となったので、著効と判定した。起炎菌は検出しなかった。

症例 13 昭和 59 年 8 月発症の APL。昭和 60 年 5 月、再発のため入院。化学療法施行後、末梢白血球数が著減し、6 月 26 日より高熱が持続したため BRL 28500 3.2g×2/day 5日間の投与を行った。血液培養施行するも菌は検出せず、本剤投与第 3 日目より解熱傾向著明となり、4 日目には平熱となった。この際の白血球数はなお 600/mm³ と著減したままであり、本剤が著効を示したものと判定した。

症例 14 昭和 57 年 11 月発症の AML。昭和 59 年 5 月再発し、化学療法施行中に発熱、扁桃炎を来した。そこで BRL 28500 3.2g×2/day 8日間投与したところ、投与 3 日目に平熱となり、扁桃腫脹も投与 6 日目に改善したので著効と判定した。

症例 15 昭和 59 年発症の malignant lymphoma。昭和 60 年 2 月、強化療法を行った後、3 月に発熱、咳、喀痰を生じ急性気管支炎と診断。BRL 28500 3.2g×2/day 5日間の投与を行ったところ、投与 3 日目より解熱、症状消失したので著効とした。喀痰の細菌検出は normal flora であった。

症例 16 昭和 59 年 12 月発症の ALL。化学療法施行後、完全寛解となった。6 月、2 回目の強化療法のため入院。喀痰、咳、発熱を来したため、急性気管支炎と診断、BRL 28500 3.2g×2/day を 8日間投与した。第 2 病日の胸部レ線 で右下肺に肺紋理の増強を認めた。本剤投与 3 日目より解熱し、乾性ラ音、咳嗽、喀痰も 7 日目には消失したので有効とした。なお、喀痰中より原因菌

は検出しなかった。

症例 17 昭和 56 年発症の SLE。昭和 56 年 4 月、肺炎後 bronchiectasis を来し、また SLE のためと思われる肺線維症も増強したため入院した。発熱は 37°C 前後であったが、喀痰中より *S. aureus* および *E. coli* を検出、また両側下肺野に湿性ラ音を聴取した。BRL 28500 3.2g×2/day 11 日間投与したところ、両側ラ音の消失、咳嗽の消失を認めた。しかし、喀痰の菌検査で菌は *S. marcescens* に菌交代していたが、一般状態の著明改善のため有効と判定した。胸部レ線では投与前後で特別の変化は認められなかった。

症例 18 昭和 58 年発症の malignant lymphoma。昭和 60 年 2 月、再発のため入院。5 月、発熱、咳嗽、喀痰を生じ、胸部レ線 で右下肺野に気管支肺炎像を認めた。喀痰中より *S. epidermidis* を多数認めた。CEZ, latamoxef (LMOX) 投与に反応せず BRL 28500 3.2g×3/day 5日間の投与を行ったところ、投与 5 日目で解熱、一般状態の改善がみられ、胸部レ線 で異常陰影の消失を認め、また喀痰中の *S. epidermidis* は消失したため、本剤著効とした。

症例 19 昭和 59 年 4 月発症の ALL。化学療法の投与後発熱を生じ、5 月 20 日の胸部レ線 で左上肺野に肺炎像を認めた。5 月 27 日には巨大な空洞を作った。PIPC, cefsulodin (CFS), tobramycin (TOB) 無効のため本剤 3.2g×2/day 6日間の投与を抗結核剤 (INH-RFP) と併用したが、発熱は消失せず、また胸部レ線 上の改善も認められず無効とした。

症例 20 昭和 60 年 2 月発症の malignant lymphoma。化学療法のため入院。右ソケイ部に疼痛、発赤、腫脹を生じ、リンパ節炎と診断。その後、自潰し膿の流出

Table 2 Overall clinical effect of 24 patients treated with BRL 28500

Disease	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy* rate (%)
Septicemia and suspect of septicemia	13	6	6		1		92.3 (12/13)
Respiratory tract infections	8	1	4		1	2	83.3 (5/6)
Urinary tract infection	1		1				
Skin and soft tissue infections	2			1		1	
Total	24	7	11	1	2	3	85.7 (18/21)

* Efficacy rate = $\frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{Total} - \text{Unknown}} \times 100$

を来たしたため本剤 3.2g×2/day 4日間, 3.2g×1/day 2日間の投与を行った。膿からコアグララーゼ陰性 *Staphylococcus* sp. を検出した。本剤投与により排膿の減少を認めたが完全に消失しないため、膿中の菌は陰性化した。やや有効と判定した。

症例 21 昭和60年4月発症の malignant lymphoma 症例。5月, 化学療法施行後, 膀胱炎症状(頻尿)を来たしたので, 本剤 3.2g×1/day 2日間, 3.2g×2/day 4日間の投与を行ったところ, 投与5日目より症状改善し, また尿の細菌(*E. faecalis*)も陰性化したので有効

と判定した。

症例 22 昭和59年12月 AMoL として入院。入院時, 発熱および咽頭痛あり, 口蓋扁桃両側に壊死性扁桃炎を認めた。本剤投与 3.2g×2/day 5日間の投与を行って症状はほとんど消失したが, ガンマグロブリン製剤の併用投与(2.5g/day, 2日間)が行われていたので判定不明とした。

症例 23 昭和59年8月発症の APL。昭和60年1月, 再発。発熱を来し, 肛門周囲膿瘍のため疼痛および腫脹あり。本剤 3.2g×3/day 7日間の投与を行うも発熱

Table 3 Clinical effect of BRL 28500 classified according to isolated bacteria

Bacteria	No. of patients	Clinical effect					Efficacy** rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	
<i>S. aureus</i>	1	1					
<i>S. epidermidis</i>	1		1*				
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> sp.	1			1			
<i>E. faecalis</i>	1		1*				
<i>E. coli</i>	1	1*					
<i>E. cloacae</i>	1				1*		
<i>E. agglomerans</i>	1		1*				
<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i>	1		1*				
Unknown	16	5	7		1	3	92.3 (12/13)
Total	24	7	11	1	2	3	85.7 (18/21)

* Penicillin-resistant organisms :

β -lactamase producer or TIPC disc (-) or MIC of TIPC $\geq 50 \mu\text{g}/\text{m}$!

** Efficacy rate = $\frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{Total} - \text{Unknown}} \times 100$

Table 4 Bacteriological effect of BRL 28500 on isolated bacteria

Bacteria	No. of strains	Bacteriological effect				
		Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown
<i>S. aureus</i>	2	1			1*	
<i>S. epidermidis</i>	1	1				
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> sp.	1	1				
<i>E. faecalis</i>	1	1				
<i>E. coli</i>	2	1			1*	
<i>E. cloacae</i>	1			1		
<i>E. agglomerans</i>	1	1				
Total	9	6		1	2	

* Strains isolated from the same patient

Table 5-1 Laboratory findings before and after administration of BRL 28500

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	B (%)	E (%)	N (%)	L (%)	M (%)	P (%)	Plate. ($\times 10^3$ /mm ³)	Prot. (Sec.)	GOT (IU.)	GPT (IU.)	Al-P (IU.)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mEq/L)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1	B	261	7.8	22.8	900	0	0	97	0	3	1.8	-	44	95	247	0.5	10	0.9	141	3.6	109
	A	231	6.9	20.2	7,800	0	1	42	12	45	2.1	13.6	570	218	368	3.9	107	4.5	135	2.9	91
2	B	400	12.6	35.5	1,000	0	6	94	0	0	4.7	-	35	58	76	0.4	18	1.1	137	4.1	102
	A	490	15.0	41.9	1,100	0	28	68	4	0	0.4	-	25	47	70	1.3	25	1.1	142	4.1	109
3	B	299	9.5	28.3	4,800	-	-	-	-	0	16.4	15.4	69	25	223	2.5	12	0.7	140	2.7	103
	A	287	9.8	28.6	4,900	0	0	93	0	5	10.8	13.7	51	27	293	3.0	11	0.7	138	3.7	105
4	B	228	6.9	20.1	50	-	-	-	-	0	1.5	13.1	11	12	31	0.5	11	0.7	126	4.9	95
	A	300	9.1	27.3	3,500	0	0	86.5	10.5	3	59.2	12.4	36	37	444	0.6	9	-	-	-	-
5	B	287	8.9	25.5	11,400	4.5	0	76	11.5	8	55.9	12.8	18	14	25	0.4	8	1.3	137	4.4	105
	A	328	10.1	29.7	8,900	2	4	67	23	4	11.0	-	162	113	44	1.0	8	-	144	4.3	110
6	B	183	5.9	17.2	1,300	0	1.5	96.5	0	0	10.7	-	31	77	43	1.1	9	0.7	142	3.9	108
	A	140	4.6	13.0	3,400	0	1	11	82	5	6.2	-	34	92	232	0.3	13	-	143	4.5	110
7	B	229	8.7	25.2	29,700	0	0	8	0	80	13.2	-	8	11	53	0.2	15	0.6	146	4.1	109
	A	200	7.4	21.5	21,600	0	0	12	6	0	6.6	-	11	8	62	0.1	10	0.5	146	3.4	109
8	B	295	10.5	29.5	1,500	0	0	77	22	1	23.2	11.1	11	26	47	0.9	12	0.8	138	3.8	99
	A	347	12.0	36.5	4,800	0	0	45	29	11	30.7	10.9	13	36	62	-	16	0.8	136	4.2	100
9	B	267	9.4	27.0	2,400	0	0	25	71.5	3.5	3.0	10.9	44	81	131	1.0	17	0.7	140	4.0	103
	A	219	7.2	20.7	1,600	0	0	22.5	74	2	6.6	10.9	24	30	100	0.7	12	0.8	138	3.8	102
10	B	395	11.2	33.2	400	0	0	3	96	1	4.9	-	16	12	87	0.3	15	0.9	145	3.2	110
	A	321	9.0	27.0	600	0	0	27	72	0	14.8	10.2	20	18	103	0.4	8	0.7	143	4.0	106
11	B	274	8.8	24.7	700	0	0	12	86	0	5.4	10.4	20	35	223	0.9	14	0.8	-	-	-
	A	284	9.0	26.1	2,700	0	0	35	56	7	10.9	11.2	14	7	195	0.3	5	1.1	135	4.6	100
12	B	216	7.4	21.2	700	0	4	2	92	2	2.6	10.2	12	25	107	0.8	15	0.9	139	4.3	105
	A	301	9.6	29.0	2,700	0	0	60	37	2	5.2	10.2	18	18	146	1.0	13	1.0	137	4.4	100

B : Before A : After P : Pathological cell

Table 5-2 Laboratory findings before and after administration of BRL 28500

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	B (%)	E (%)	N (%)	L (%)	M (%)	P (%)	Plate. ($\times 10^4$ /mm ³)	Prot. (Sec.)	GOT (IU.)	GPT (IU.)	AI-P (IU.)	T-Bill (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mgEq/L)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
13	B	361	10.5	29.7	400	0	1	15	84	0	1.6	11.2	32	78	53	0.7	15	1.0	143	4.4	105
	A	286	8.4	24.5	1,000	0	0	37	61	2	5.3	10.1	33	57	56	0.7	7	0.8	141	3.8	105
14	B	366	12.5	36.3	1,400	1	0	29.5	39	3.5	2.2	11.4	140	204	89	1.0	14	0.7	137	3.9	101
	A	259	8.3	24.9	1,800	0	1	6	38	1	1.2	12.4	116	108	74	0.7	14	0.7	140	4.1	101
15	B	420	14.5	40.1	1,800	0	3	54	29	14	12.1	-	25	11	64	0.6	18	1.1	138	4.0	104
	A	365	12.7	35.0	2,600	0	2	30	59	9	18.2	-	23	13	42	0.3	12	0.9	139	4.5	110
16	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	A	461	13.3	40.1	5,800	0	0.5	59.5	31	8.5	22.0	11.4	17	28	36	1.1	13	0.8	140	3.6	104
17	B	358	9.9	30.7	5,300	8	2	46	44	2	30.0	-	30	24	49	0.6	14	0.9	146	4.0	110
	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	B	195	6.7	19.1	1,700	0	0	7	76	1	1.1	-	166	78	184	6.2	11	0.7	131	4.6	101
	A	223	7.2	21.6	2,300	-	-	-	-	-	-	-	42	39	121	3.2	9	0.6	134	4.1	103
19	B	164	5.0	14.8	1,600	0	0.5	63	34.5	0.5	4.1	12.1	31	84	56	0.5	13	0.9	137	4.2	101
	A	171	5.1	15.4	2,000	1	0	73	24	0	15.5	12.2	248	389	94	0.6	9	1.0	137	4.5	104
20	B	406	10.2	33.0	13,200	0	5	72	14	9	41.1	-	8	16	86	0.6	12	1.0	140	4.6	102
	A	388	10.2	31.6	17,000	0	2	86	8	4	13.4	-	11	8	75	0.5	7	1.1	138	5.2	101
21	B	398	10.0	31.1	6,100	0	3	72	20	3	51.7	-	19	24	72	0.4	10	0.9	134	4.3	103
	A	370	9.2	28.2	4,000	1	3	43	45	8	69.6	-	25	29	79	0.3	10	0.7	135	3.8	106
22	B	337	10.2	29.5	1,600	0	0	1	99	0	3.7	11.4	85	453	71	0.4	20	0.9	143	4.2	106
	A	278	8.1	23.7	1,600	0	0	0	99	1	2.9	11.7	49	186	62	0.4	16	0.8	141	3.8	107
23	B	182	6.3	18.4	600	0	4	13	78	0	4.0	13.7	32	61	64	0.6	9	0.8	143	3.7	110
	A	200	6.7	19.5	2,000	0	0	6	60	1	0.7	13.5	14	21	42	0.5	9	0.7	-	-	-
24	B	401	9.8	31.2	14,800	-	-	-	-	-	-	-	250	153	74	0.7	21	0.8	139	4.3	103
	A	376	9.6	28.9	18,600	-	-	-	-	-	-	-	119	133	47	0.3	27	0.9	139	4.0	106

B : Before A : After P : Pathological cell.

消失せず、また肛門周囲膿瘍も改善を見なかった。本剤はガンマグロブリン製剤の併用投与がなされていたので効果判定不明とした。

症例 24 昭和 59 年 10 月発症の皮膚筋炎。昭和 60 年 4 月、38°C の発熱および呼吸困難を来し入院。当初肺炎を考え本剤の投与 3.2g×2/day 6 日間行ったが症状消失せず、ステロイド (prednisolon 100 mg/day) の投与で解熱した。皮膚筋炎による発熱と考え、感染症状不明確なため効果判定不明とした。

上記の結果を感染症別にまとめると、Table 2 のように敗血症および敗血症疑いでは 13 例中 6 例著効、6 例有効、無効 1 例、呼吸器感染症では 8 例中 1 例著効、4 例有効、1 例無効、2 例効果不明、尿路感染症では 1 例有効、皮膚軟部組織感染症では 2 例中 1 例やや有効、1 例効果不明で、全体として有効率 85.7% (18/21) の臨床成績を得た。起炎菌別の臨床効果をまとめたものが Table 3 である。*S. aureus* あるいは *E. coli* の単独感染 2 例に著効、*S. epidermidis*, *E. faecalis* あるいは *E. agglomerans* の単独感染には本剤は有効を示した。また、*S. aureus*+*E. coli* の複数菌感染の 1 例には本剤は有効であった。細菌学的効果のまとめを Table 4 に示した。*E. cloacae* を除いた *S. aureus*, *S. epidermidis*, Coagulase (-) *Staphylococcus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *E. agglomerans* 等の菌種が本剤投与により消失した。

Table 5 に本剤の投与前後の臨床検査値を示したが異常値は全例基礎疾患に基づくもので、本剤によると思われる異常値を示したものはなかった。また、副作用は症例 11 に本剤による皮疹が見られたが、本剤投与中止後、すみやかに消失した。

III. 考 察

本剤は TIPC 感受性菌だけでなく TIPC に耐性を獲得した菌に対しても、CVA の β -lactamase に対する阻害効果により感受性を回復し、優れた抗菌力を発揮する^{3,4)}。その結果、従来の TIPC 感受性菌のほかに *K. pneumoniae*, *B. fragilis* にまでスペクトラムが拡大されることが期待される。事実、症例 2 から検出された *E. coli* は

β -lactamase 産生菌にも拘らず本剤投与により消失し、臨床効果も著効を得たことは、この薬剤が臨牀的にも充分期待通りに β -lactamase 産生菌に優れた効果を示したこと、また症例 17 の *S. aureus*+*E. coli* の混合感染における *S. aureus*, 症例 18 の *S. epidermidis* は、ペニシリン剤感受性ディスク法で耐性株ながらもやはり本剤投与により消失し、臨床効果も著効もしくは有効を得たことは、*in vitro* の効果が *in vivo* でも期待できることを示唆している。本剤が造血管腫瘍患者の顆粒球減少時の感染症や、消化器癌や膠原病等の compromised の状態の感染症にどのような効果を発揮するかを知ることが今回の臨床治験の目的であったが、我々の今回の使用例では 85.7% の有効率が得られ、顆粒球の減少、一般状態の悪化した造血管腫瘍患者などの compromised host にみられる感染症に本剤は十分な有効性を期待できる薬剤と考えられる。また、副作用として皮疹を 1 例に経験したのみであり、それも本剤の投与中止により消失したので、本剤は比較的安全的な薬剤と考えられる。

本剤は造血管腫瘍等の compromised host に続発する二次感染に対して有用であろう。

文 献

- 1) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents Chemother. 11(5): 852~857, 1977
- 2) 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) 東京, 1985
- 3) 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
- 4) HUNTER, P. A.; K. COLEMAN, J. FISHER & D. TAYLOR: *In vitro* synergistic properties of clavulanic acid, with ampicillin, amoxicillin and ticarcillin. J. Antimicrob. Chemother. 6: 455~470, 1980

CLINICAL STUDIES ON BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-
TICARCILLIN) IN THE TREATMENT OF SECONDARY
INFECTIONS IN COMPROMISED HOSTS

HIROYOSHI SAWADA, MASAROU TASHIMA, YOUICHIROU IZUMI, HIROTO ISHIKURA,
TOSHIHIRO MOCHIZUKI, TOSHIROU OKAZAKI and HARUTO UCHINO
The First Division of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University

YASUHIKO INAMOTO

Division of Hematology Department of Internal Medicine, Kyoto City Hospital

HIROSHI OKADA

Division of Internal Medicine, Kyoto National Hospital

MASAHIKO SHIOMURA

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Shizuoka General Hospital

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) was administered intravenously in treating secondary infections in immunocompromised patients (21 with hematological malignancies, 2 with diffuse collagen diseases and 1 with cancer of the bile duct).

Effective results were obtained in 12 of 13 cases with septicemia or suspected septicemia, 5 of 8 with respiratory tract infections, 1 with urinary tract infection but in neither of 2 patients with skin and soft tissue infections. 3 cases were unassessable. The overall efficacy rate was 85.7% (18/21) and 4 of 5 cases infected with ticarcillin-resistant bacteria showed a good response.

The only side effect was 1 case of rash. BRL 28500 was thus considered to be very useful against such refractory infections, particularly in patients with severe underlying diseases.