

呼吸器感染症に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

中西通泰*・山本孝吉・石田直・久保嘉朗・久世文幸
京都大学結核胸部疾患研究所内科1

池田宣昭

国立療養所南京都病院

辻野博之

大阪府済生会中津病院

稲葉宣雄・小田芳郎・鍵岡朗

大阪赤十字病院

岩田猛邦

天理よろず相談所病院

(* 現, 医仁会武田病院)

入院中の呼吸器感染症の患者 18 例(肺炎 10 例, 気管支拡張症の感染増悪 2 例, 慢性気管支炎 2 例, 気管支肺炎 2 例, 肺膿瘍 1 例, 慢性肺炎 1 例)に BRL 28500 を単独投与し, 著効 2 例, 有効 11 例, やや有効 4 例, 無効 1 例の臨床効果を得た。細菌学的効果では, 消失 6 例, 減少 2 例, 不変 2 例, 不明 8 例であった。副作用は, 肺膿瘍の 1 例において, 投与 19 日目に, 発熱, 全身の筋肉痛, ついで顆粒球減少が出現したが, 投与中止後約 2 週間以内に, 症状, 検査値の異常はともに消失した。患者血清からは, Ticarcillin (TIPC) および Clavulanic acid (CVA) に対する抗体は証明されなかった。臨床検査値の異常変動は, GOT, GPT, LDH 値の上昇が 1 例, また好中球減少 1 例, 好酸球増多・好中球減少が 1 例認められたが, 投与中止後いずれも正常に復した。

BRL 28500 は, CVA と TIPC を 1:15 (力価比) の比率で配合した注射用抗生物質である。CVA は英国ビーチャム社が開発した β -lactamase 阻害剤で, 耐性菌の産生する β -lactamase と不可逆的に結合し, その酵素活性を永久不活化する。

今回, われわれは 18 例の呼吸器感染症に対して本剤を使用し, 臨床効果, 副作用などを検討したので, その成績を報告する。

I. 対象および方法

〔昭和 59 年 5 月より昭和 60 年 2 月までの間, 京都大学結核胸部疾患研究所内科及びその関連病院〕入院中の成人患者で, 嫌気性菌も含め, 諸種グラム陽性菌, グラム陰性菌が分離された, あるいはそれらに起因すると推定された, 急性または慢性の呼吸器感染を有するものを対象とした。

対象症例は, 男 13 例, 女 5 例, 年齢は 17 歳から 77 歳まで, 平均 53 歳であり, 感染症の種類では, 肺炎 10 例, 気管支拡張症に伴う感染の急性増悪 2 例, 慢性気

管支炎 2 例, 気管支肺炎 2 例, 肺膿瘍 1 例, 慢性肺炎 1 例である。これら 18 例中 9 例が症例一覧の Table 1 に示したように, 種々の合併症, あるいは基礎疾患を有している。

PC 系, Cephem 系薬剤にアレルギーの既往を有する症例, 極めて重篤な症例, 高度の腎障害, 肝障害を有する患者などは対象から除外した。

本剤投与前に, 本剤による皮内反応を実施したが, これが陽性に出たため対象から除外したものは無かった。

投与量, 投与方法: 18 例中 6 例に BRL 28500 の 1.6g (TIPC 1.5 + CVA-K 0.1) を 1 日 2 回, 11 例に 3.2g (TIPC 3.0 + CVA-K 0.2) を 1 日 2 回, 5% ぶどう糖液等の 100~500 ml, あるいは生理食塩液 100 ml にそれぞれ溶解し, 40 分~120 分で点滴静注した。1 例では 1.6g 1 日 2 回から 3.2g 1 日 2 回に増量した。投与期間は 10~16 日がほとんどで, 他に 3.5 日(無効, 中止例), 28 日, 32 日の各 1 例があった。

観察項目としては, 自覚症状, 胸部 X線所見の経過

Table 1-1. Clinical summary of BRL 28500 treatment

Case No.	Age	Sex BW (kg)	Diagnosis Underlying disease	Isolated organism (β -lacta- mase)	BRL 28500			Effect		Side effect
					Daily dose	Duration (days)	Total (g)	Clin.	Bact.	
1	58	M 35	Bronchiectasis Chr. sinusitis	<i>S. aureus</i> (-) nf	g 3.2×2	15	96	Good	Eradicated	—
2	76	M 46	Chr. bronchitis Bronchiectasis	<i>P. maltophilia</i> (+) <i>P. maltophilia</i> (+)	3.2×2	20	128	Fair	Persisted	—
3	73	F /	Chr. bronchitis Lung cancer. RA	nf nf	1.6×2	10	32	Good	Unknown	—
4	69	M 47	Pneumonia Bronchiectasis Emphysema	<i>S. pneumoniae</i> not done, sputa (-)	1.6×2	14	44.8	Good	Eradicated	—
5	75	M 59	Pneumonia DM, Myocardial infarction	<i>E. cloacae</i> (-) nf	1.6×2	14	44.8	Fair	Eradicated	—
6	34	M 75	Pneumonia —	Not done	1.6×2 3.2×2	2 1.5	16	Poor	Unknown	—
7	70	M 51	Pneumonia —	<i>K. pneumoniae</i> (+) <i>K. pneumoniae</i> (+)	1.6×2	14	44.8	Fair	Persisted	—

DM-Diabetes mellitus

Before

After

nf : normal flora

Table 1-2 Clinical summary of BRL 28500 treatment

Case No.	Age	Sex BW (kg)	Diagnosis Underlying disease	Isolated organism (β -lacta- mase)	BRL 28500			Effect		Side effect
					Daily dose	Duration (days)	Total (g)	Clin.	Bact.	
8	35	M 50	Pneumonia —	nf not done, sputa (-)	1.6 \times 2	15	48	Good	Unknown	—
9	20	M 36	Pneumonia —	nf not done, sputa (-)	3.2 \times 2	13	83.2	Excellent	Unknown	—
10	17	M 54	Pneumonia —	<i>S. aureus</i> (+) nf	3.2 \times 2	32	204.8	Good	Eradicated	—
11	41	M 63	Bronchopneumonia —	nf nf	3.2 \times 2	21	134.4	Good	Unknown	—
12	38	F 41	Pulmonary abscess DM	nf nf	3.2 \times 2	20	128	Good	Unknown	GOT \uparrow * GPT \uparrow Neutro. \downarrow LDH \uparrow
13	77	F 50	Chr. pneumonia —	<i>K. pneumoniae</i> nf	3.2 \times 2	28	179.2	Fair	Eradicated	—
14	20	M 37	Pneumonia —	nf nf	3.2 \times 2	14	89.6	Good	Unknown	—

DM-Diabetes mellitus

Before
After

nf : normal flora

* Fever, agranulocytosis, myalgia

Table 1-3 Clinical summary of BRL 28500 treatment

Case No.	Age	Sex BW (kg)	Diagnosis Underlying disease	Isolated (β -lactamase) organism	BRL 28500			Effect		Side effect
					Daily dose	Duration (days)	Total (g)	Clin.	Bact.	
15	62	F 34	Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i>	3.2×2	14	89.6	Good	Eradicated	Eosino. ↑ Neutro. ↓
			Chr. bronchitis	nf						
16	63	M 32	Pneumonia	nf	1.6×2	16	51.2	Good	Unknown	—
			Bronchiectasis	nf						
17	59	F 45	Bronchopneumonia	<i>H. influenzae</i> (-) <i>P. aeruginosa</i> (-)	3.2×2	14	89.6	Excellent	Decreased	—
			Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> (-)						
18	60	M 57	Bronchiectasis	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> (-)	3.2×2	15	96	Good	Decreased	—
			—	<i>H. influenzae</i> (-)						

Before

After

nf : normal flora

Table 2 Laboratory findings before and after BRL 28500 treatment

Case No.	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (×10 ³ /mm ³)	Plate (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT	S-GPT	ALP	T. Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP
1	469	13.5	40.0	197	22.6	17	9	77		14.3		#
	477	13.4	41.7	90	21.2	20	10	58		16.4		±
2	573	16.8	53.3	56	17.5	32	23	182	0.7	17	0.9	#
	564	16.6	52.5	52	17.7	31	22	180	0.6	11	0.7	+
3	417	11.8	37.6	216	46.5	19	4	187	0.2	6	0.5	###
	396	11.6	35.7	230	45.7	23	6	181	0.2	6	0.2	###
4	403	10.7	33.8	72	17.8	20	19	8.3	0.6	13	0.5	###
	396	10.7	32.4	41	14.2	20	17	6.9	0.5	13	0.8	-
5	449	13.1	39.6	120	42.8	42	26	6.1	0.3	43.9	2.4	+6
	480	14.2	42.6	73	40.0	33	19	7.3	0.4	40.2	2.4	+6
6	464	14.3	41.5	102	10.5	29	31	11.8	1.3	10	0.9	+6
	467	14.5	41.8	73	17.8	20	25	10.0	0.9	8	1.1	+
7	456	13.3	41.3	68	18.8	21	28	203		12.7		-
	439	13.0	39.7	65	20.0	17	12	179		11.3		-
8	483	13.9	41.9	144	37.0	32	29	10.0	0.6	18	0.6	+6
	493	14.8	43.8	56	21.4	22	21	5.1	1.0	14	0.8	-
9	455	13.9	42.2	74	15.6	175	110	8.6*	0.4	11	1.0	+6
	480	14.4	44.1	52	34.4	50	98	216	0.4	11	0.7	-
10	530	15.8	48.9	72	24.2	9	5	11.6*	0.4	15	0.9	#
	503	14.8	43.3	85	20.2	14	14	266	0.3	11	0.5	+
11	517	16.5	50.0	60	17.3	132	348	165	0.5	16	0.6	+
	438	14.9	41.2	48	19.9	48	128	155	0.3	10	0.5	-
12	453	13.4	39.6	100	33.8	9	10	181		15.1	0.6	###
	444	12.9	38.2	47	27.4	89	88	153		17.7		#
13	461	13.8	40.8	85	27.6	97	145	531	0.45	12.5	0.7	#
	507	15.4	44.2	89	28.0	33	34	197		18		-
14	401	13.8	39.7	79	15.6	24	13	6.5	0.7	16.1	1.0	+6
	394	13.2	38.5	49	21.2	26	28	7.7	0.6	10.4	0.8	-
15	365	10.9	33.4	83	25.8	13	9	2.5	0.5	9.9	0.7	+6
	332	9.8	30.2	40	20.8	20	11	2.6	0.3	12.3	0.8	-
16	381	11.0	34.6	48	18.2	13	9	170	0.2	17	0.8	#
	420	12.0	38.1	48	21.1	59	56	379	0.3	17.7	0.9	+5
17	402	12.3	37.0	62	42.0	18	15	159	0.4	7.9	0.9	#
	441	12.9	40.8	73	39.4	15	12	215	0.4			-
18	467	14.1	44.7	199	39.1	24	18	474	1.0	9.8	0.7	#
	414	12.5	40.8	87	33.6	14	14	181		10.6	0.9	#

normal
value

No. 1, 7, 12, 13	10~41	3~42	76~260
No. 2, 3, 9, 10, 11	9~31	4~34	103~258
No. 5, 6, 4, 8, 14, 15	7~30	5~35	3~12
No. 16, 17, 18	7~38	5~35	80~280
			*2.7~10

を観察するとともに、Table 2 に示した臨床検査を、少なくとも投与の前後に実施した。また副作用の発現に注意した。

投与前には起炎菌の検索につとめ、菌が分離された場合は、治療による菌の消長を観察した。分離された菌は、集中測定のため、輸送用培地にて株式会社バイオスに送り、BRL 28500 と TIPC の MIC および β -lactamase の有無を測定した。

効果判定：臨床効果は、自覚的症状の改善度、X線所見、臨床検査値の推移などを総合的に勘案して主治医が判定した。判定は著効、有効、やや有効、無効、不明の5段階によることとし、Table 1 ではこれらを Excellent, Good, Fair, Poor, Unknown で示した。

細菌学的効果は、菌の消長により、消失、減少、不変、菌交代、不明の5段階で判定し、Table 1 では、これらを Eradicated, Decreased, Persisted, Changed, Unknown で示した。分離された菌種のなかには、それが真の起炎菌であるか否かの判定が困難なものがあるが、Table 1 では主治医記載のままを示した。また各施設で同定した菌種名と、集中測定による菌種名が異なるものが2株あったが、この場合 Table 1 では集中測定による菌種名をとった。同時に行われた β -lactamase の有無は、(+) (-) で示した。治療により喀痰が消失し、菌検査を行えなかった場合は、菌消失と判定した。

II. 成績

1. 臨床効果

著効2例（肺炎、気管支肺炎の各1例）、有効11例（肺炎6例、気管支拡張症2例、肺膿瘍1例、気管支肺炎1例、慢性気管支炎1例）、やや有効4例（肺炎2例、慢性気管支炎1例、慢性肺炎1例）、無効1例（肺炎）の成績を得た。無効の1例（No. 6）は、34歳の男、3日前より最高39°Cの弛張熱、咽頭痛、頭痛、咳があり、X線的には左中下肺野に肺炎陰影を呈した（中等症）。BRL 28500 1.6g 1日2回、2日間投与で解熱をみないため1回量を3.2gに増量、1.5日間（3回）投与したが、依然として39°Cの熱があり、X線所見も増悪した。無効と判断し、化療を Tobramycin (TOB) 60mg, Ceftizoxime (CZX) 2g, 1日2回に変更した。これによりX線所見、症状ともに急速に改善した。マイコプラズマ抗体は40倍以下、寒冷凝集反応は128倍以上には上昇しなかった。喀痰からの起炎菌は分離出来なかった。

2. 細菌学的効果

18例のうち、菌消失は6例、減少2例、不変2例、不明8例であった。菌種別にみると、消失したのは *S. aureus* の2株、*S. pneumoniae* の2株、*K. pneumoniae* の1株、*E. cloacae* の1株であった。このうち *S. aureus*

の1株は β -lactamase (+) であった。減少をみたのは *P. aeruginosa* (No. 17) と *H. influenzae* (No. 18) の各1株であった。同時に検出された No. 17 の *H. influenzae* と No. 18 の *S. pneumoniae* は消失している。

われわれの施設で行った菌の同定と、集中測定における同定とで菌種名の異なるものが2株あり、Table 1 では集中測定による菌種名を示した。われわれの同定では、No. 2 の *P. maltophilia* は *A. faecalis* であり、No. 5 の *E. cloacae* は *Klebsiella* であった。

以上の菌種のうち MIC 測定および β -lactamase の有無が検討されたものについては、これらの結果を Table 3 に示した。

3. 臨床検査

BRL 28500 投与前後において行われた検査 (Table 2) で、異常変動としては、GOT, GPT, LDH 値の上昇が1例 (No. 12) にみられた。これらの異常は、投与終了後速やかに正常に復した。また好中球減少 (No. 12), 好酸球増多・好中球減少 (No. 15) 各1例がみられた。この2例は多分本剤投与と関係ありと思われるアレルギー性反応であった。

4. 副作用

肺膿瘍の1例 (No. 12) に、投与19日目に38°Cの発熱、20日目の点滴後、全身の激しい筋肉痛が出現した。本剤投与を翌日より中止し、筋肉痛は鎮痛剤投与で消失した。ついて投与中止7日後の検査で、GOT 値 (9→89), GPT 値 (10→88), LDH 値 (219→2208) の上昇と顆粒球減少 (WBC 10000/mm³→4700/mm³, Neutro 60%→11%) がみられた。

これらの反応は BRL 28500 によるアレルギー性のものと考えられた。そしてとくに治療を行うことなく、経過観察するうち、これらの異常値はすべて1週間以内に正常に復した。

臨床経過では、投与開始の約1カ月前から、咳、膿性痰、37~38°Cの発熱、盗汗が持続し、胸部X線では左上肺野に径4cmの空洞と、その中に液面像を認めた。本剤投与により、諸症状は消失し、X線陰影は縮小して癥痕状となり、これらを総合して、臨床効果は有効と判定した。既往に、造影剤による蕁麻疹出現がある。

この症例において、患者血清中に BRL 28500 に対する特異的抗体が存在するか、否かについての検討を、明治製菓株式会社安全性研究室に依頼した。以下にその検討結果の報告を記載する。

検体：WBC 3500/mm³, LDH 2208, S-GOT 96, 好中球桿状核球 10%, 好中球分葉核球 0%

使用抗原：Ticalcillin Lot No. 1059, 純度：82.9%, Potassium clavulanate Lot No. CT 12310, 純度：828」

Table 3 MIC of BRL 28500 and TIPC against isolated organisms

Case No.	Organism isolated before(B), during(D), or after(A) treatment	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			β -lactamase	
			BRL 28500	TIPC	TIPC+CVA(2)		
2	<i>P. maltophilia</i>	B	10^8	100	800	100	+
			10^6	100	400	100	
2	<i>C. freundii</i>	D	10^8	1.56	0.78	1.56	-
			10^6	1.56	0.78	1.56	
2	<i>P. maltophilia</i>	A	10^8	200	>800	200	+
			10^6	200	>800	200	
5	<i>E. cloacae</i>	B	10^8	0.78	0.78	0.78	-
			10^6	0.78	0.78	0.78	
7	<i>K. pneumoniae</i>	B	10^8	12.5	200	3.13	+
			10^6	12.5	200	3.13	
9	<i>N. flavescens</i>	B	10^8	0.2	0.39	0.39	-
			10^6	0.2	0.2	0.2	
10	<i>S. aureus</i>	B	10^8	6.25	6.25	3.13	+
			10^6	6.25	6.25	3.13	
11	<i>S. viridans</i>	D	10^8	1.56	1.56	1.56	-
			10^6	1.56	1.56	1.56	
11	<i>S. nonhemolyticus</i>	A	10^8	50	50	50	-
			10^6	25	25	25	
17	<i>H. influenzae</i>	B	10^8	0.39	0.78	0.78	-
			10^6	0.2	0.39	0.39	
17	<i>P. aeruginosa</i>	A	10^8	0.39	0.2	0.39	-
			10^6	0.2	≤ 0.1	0.2	
18	<i>H. influenzae</i>	B	10^8	0.78	1.56	0.78	-
			10^6	0.39	0.78	0.78	
18	<i>H. influenzae</i>	A	10^8	0.78	0.39	0.78	-
			10^6	0.39	0.39	0.39	

μg 力価/mg

試験方法

1) サル PCA 反応

体重 4.4 および 4.9 kg の雌カニクイザル 2 頭を用い、血清皮内感作一抗原皮内誘発による反応系により検討した。すなわち、除毛したカニクイザルの腹部皮内に患者血清の $\times 64$, $\times 16$, $\times 4$ 倍希釈液および原液 0.1 ml を投与した。投与 24 時間後に 7.5 mg/ml/kg Evan's blue 液を静脈内投与し、直ちに、患者血清皮内投与部位と同一部位に 1000 $\mu\text{g/ml}$ の抗原液 0.1 ml を皮内投与した。観察は 30 および 60 分後に当該部位への色素沈着を肉眼的に行い、5 mm 以上の色素沈着斑を陽性とした。

2) オクタロニー反応

1.2% 寒天平板上で被験患者血清と 1% 抗原液とを反応させ、20 時間後の沈降線の出現の有無を肉眼的に観

察した。

3) 血中免疫グロブリン量測定

IgG, IgM, IgA, IgD, IgE を株式会社バイオスに依頼した。

試験成績

1) サル PCA 反応

被験患者血清には、皮内一皮内反応系で 1000 $\mu\text{g/ml}$ の TIPC, Potassium Clavulanate (CVA-K) および両剤の混合誘発で色素沈着はなく、反応は陰性であった。

2) オクタロニー反応

被験患者血清と 1% TIPC, CVA-K および両剤の混合液との間に沈降線の出現は無かった。

3) 血中免疫グロブリン

IgG 1020 mg/dl, IgM 120 mg/dl, IgA 120 mg/dl,

IgD < 1.5 mg/dl, IgE 83 u/dl

いずれも正常範囲内。

以上のことから、患者血清中に TIPC、および CVA-K に対する特異的抗体の確認は出来なかった。

III. 考 案

PC 系抗生物質は、Cephem 系のものよりも β -lactamase で加水分解されやすく、耐性菌対策が困難であるが、その対策の一つとして、既存の PC 剤に β -lactamase を不可逆的に不活化する阻害剤を組合せて投与すれば、耐性菌にも効く可能性がある。BRL 28500 はこのような考えにもとづいて作られた TIPC と CVA の配合剤である。

BRL 28500 に関する新薬シンポジウム¹⁾における、呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果は、急性感染症では有効率は 73.3%、慢性では 57.4%、全体では 67.7% である。 β -lactamase 産生菌症例では、全体で 55.3% の有効率である。

われわれの症例での有効率は 72.2% で、ほぼ同様の成績であった。菌種別の有効率、 β -lactamase の有無別の有効率は、症例数が少ないため解析出来ないが、 β -lactamase 陽性の *S. aureus* の症例で、菌消失し、臨床的効果有効の 1 例 (No. 10) があった。

臨床検査値の異常変動、副作用は全体的にみて軽微であった。発熱、筋肉痛に続いて肝機能障害、顆粒球減少をきたし、BRL 28500 によるアレルギー反応とみられる 1 例があったが、患者血清からは、TIPC、CVA-K に対

する特異抗体は証明されなかった。

β -lactam 系抗生剤は、 β -lactam 環を通じて容易に蛋白質と共有結合するので、アレルギー反応を起す抗原物質となる可能性はある。しかし、 β -lactam 剤によってアレルギー反応が起った場合でも、その患者血清中に特異抗体が証明されるのは稀である。村中ら²⁾によると、多数例について Cefotiam (CTM) の投与前後に皮内反応を行ない、CTM 皮内反応陽性例、および CTM 投与に伴って過敏症が発生した症例から採取した血清について、PK 反応、PCA 反応及び赤血球凝集反応により抗 CTM 抗体の検索を行ったがすべて陰性であった (68 検体)。

われわれのこの副作用の 1 例は、臨床検査値の異常、症状ともに、薬剤投与中止後、間もなく正常に復し、あとに問題を残さなかった。

以上の成績から、BRL 28500 は各種グラム陽性菌、陰性菌による呼吸器感染症の治療に有用であり、安全に使用出来る薬剤であると考えられた。

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, 東京, 1985
- 2) 村中正治, 他：セフェム系抗生物質セフォチアムの免疫原性に関する検討。Jap. J. Antibiotics, 37: 198~208, 1984

CLINICAL STUDIES ON BRL28500 IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MICHIYASU NAKANISHI, KOKICHI YAMAMOTO, TADASHI ISHIDA,
YOSHIRO KUBO and FUMIYUKI KUZE

First Department of Medicine, Chest Disease Reserch Institute Kyoto University

NOBUAKI IKEDA

National Sanatorium Minamikyoto Hospital

HIROYUKI TSUJINO

Osaka Saiseikai Hospital

NOBUO INABA, YOSHIRO ODA and AKIRA KAGIOKA

Osaka Red Cross Hospital

TAKEKUNI IWATA

Tenri Hospital

BRL 28500, a novel β -lactam compound consisting of Clavulanic acid and Ticarcillin in the titer ratio of 1 : 15, was applied to the treatment of 18 patients with respiratory tract infections.

The drug was administered intravenously at daily dose of 3.2 g or 6.4 g, divided into two doses.

Clinical response was excellent in two patients, good in eleven patients, fair in four patients and poor in one patient.

Allergic reaction (fever, myalgia and agranulocytosis) was observed in one case. Neither specific antibody against Ticarcillin nor Potassium Clavulanate was demonstrated in patient's serum.

Slight and temporary abnormalities of GOT, GPT and LDH were observed in one case. Neutropenia was noticed in one case, and in another case eosinophilia and neutropenia was noticed.

Laboratory abnormalities recovered soon after without any treatment.