

呼吸器感染症における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の使用経験

澤木政好・三笠桂一・阿児博文

森川 睦・国松幹和・三上理一郎

奈良県立医科大学第二内科学教室

BRL 28500 を呼吸器感染症 14 例に投与し、その臨床的検討を行った。本剤 1 回投与量は 3.2 g で、1 日 2~3 回点滴静注で投与した。TTA 検出菌は *H. influenzae* 5 例、*S. pneumoniae* 3 例、*K. pneumoniae* 1 例、*P. aeruginosa* 1 例、*H. influenzae*+*S. pneumoniae* 2 例、*H. influenzae*+*E. corrodens* 1 例と *H. influenzae*+*P. aeruginosa* 1 例であった。

1) 臨床効果は、著効 1 例、有効 11 例、やや有効 1 例、判定除外 1 例で、有効率は 92.3% であった。

2) 細菌学的効果では *H. influenzae* 1 株と *P. aeruginosa* 1 株を除いて全株が消失した。

3) 副作用は 2 例にみられた。1 例は発熱で、投与終了後、消失した。他の 1 例は筋肉痛で、2 日間で本剤の投与を中止した。他に GOT、GPT の軽度の上昇が 1 例にみられたが、投与終了後、速やかに回復した。

BRL 28500 は、clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 の割合で配合した注射用抗生物質製剤である。

CVA は、英国ビーチャム社が開発した β -lactamase 阻害剤で、それ自身の抗菌力は弱い、 β -lactamase (特にペニシリナーゼ型) と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久不活化するとされている^{1,2)}。一方、TIPC は、グラム陽性・陰性菌および嫌気性菌に対し、広範囲に抗菌力を有している。TIPC は β -lactamase に対して CVA の阻害作用の弱いセファロスポリナーゼ型の β -lactamase には安定であるが、CVA の阻害作用の強いペニシリナーゼ型の β -lactamase には加水分解を受けやすいとされている。従って、TIPC と CVA の配合剤である BRL 28500 は全ての型の β -lactamase に対して安定となることが示唆される。

今回、我々は呼吸器感染症に本剤を使用する機会を得たので、その有効性および安全性について検討を行った。

I. 対象および方法

1. 対象 (Table 1)

対象は、昭和 59 年 4 月から 12 月にかけて当科に入院した呼吸器感染症の 14 例で、疾患は肺炎(主として気管支肺炎) 7 例、慢性下気道感染症 5 例(副鼻腔気管支炎のびまん性汎細気管支炎 3 例および気管支拡張症 2 例)、肺膿症 1 例と急性下気道感染症 1 例であった。

肺炎の基礎疾患は気管支拡張症、気管支喘息など慢性下気道疾患 5 例、肺癌 1 例および前立腺肥大症 1 例であった。肺化膿症の基礎疾患は肝硬変+糖尿病で、急性下

気道感染症では肺癌であった。年齢は 33 歳から 81 歳までで、男 12 例と女 2 例である。

2. 起炎菌

起炎菌の検索は、経気管吸引法 (TTA) で行った。TTA から単独で菌が検出されたのは *H. influenzae* 5 例、*S. pneumoniae* 3 例、*K. pneumoniae* 1 例と *P. aeruginosa* 1 例であった。複数菌は、*H. influenzae*+*S. pneumoniae* が 2 例の他は *H. influenzae*+*E. corrodens* および *H. influenzae*+*P. aeruginosa* がそれぞれ 1 例であった。

検出菌のうち *P. aeruginosa*、*K. pneumoniae* のみがスルペニシリンディスク耐性株であった。

3. 投与方法

13 例に本剤を 1 回 3.2 g、朝夕 2 回、計 1 日 6.4 g を点滴静注で投与した。1 例では 3.2 g 1 日 2 回を 4 日間、引き続いて 3.2 g 1 日 3 回を 27 日間投与した。投与日数は、副作用のため 2 日で中止した 1 例 (No. 3) を除いて、10~31 日であった。

4. 臨床効果の判定

臨床効果の判定は、咳嗽、喀出痰の量および性状、発熱、呼吸困難などの自覚症状、赤沈、CRP、白血球数、胸部 X 線像などの諸検査を指標とし、以下の基準により 4 段階に区分した。

著効: 1 週間以内にほとんどすべての症状・所見が改善した場合

有効: 著効基準に達していないが、本剤投与にて十分な治療効果が得られた場合

やや有効: 本剤投与にてなんらかの改善が得られた場

Table 1 Clinical summary of BRL 28500

Case No.	Name	Sex Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases or complications	Organisms isolated by TTA	Treatment		Clinical effect	Bacteriological effect	Remarks
							Daily dose (g×times)	Days			
1	S.N.	M 69	56	Acute lower airway infection	Lung cancer Carcinomatous pleurisy	<i>S. pneumoniae</i>	3.2×2	10	Good	Eradicated	Fever ↑
2	T.N.	M 38	69	SBS (Diffuse panbronchiolitis)	(-)	<i>H. influenzae</i>	3.2×2	13	Fair	Decreased	(-)
3	I.M.	M 65	38.5	Bronchopneumonia	Bronchial asthma Pulmonary emphysema	<i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i>	3.2×2	2	Not evaluated	Not evaluated	Systemic muscle pain
4	T.O.	M 60	62	Bronchopneumonia	Bruise on the chest SBS	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	3.2×2	15	Excellent	Eradicated	(-)
5	R.H.	F 47	47	Bronchopneumonia	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	3.2×2	15	Good	Eradicated	(-)
6	S.I.	M 79	38	SBS (Diffuse panbronchiolitis)	Hypertension	<i>H. influenzae</i>	3.2×2	16	Good	Replaced (<i>X. maltophilia</i>)	(-)
7	T.K.	M 74	51.5	Bronchopneumonia	Old pulmonary tuberculosis Chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i>	3.2×2	16	Good	Eradicated	(-)
8	Y.H.	F 81	50	SBS (Diffuse panbronchiolitis)	(-)	<i>H. influenzae</i>	3.2×2	15	Good	Eradicated	(-)
9	S.T.	M 42	51	Bronchopneumonia	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> *	3.2×2	18	Good	Decreased	GOT ↑ GPT ↑
10	M.U.	M 61	54	Bronchopneumonia	Lung cancer	<i>H. influenzae</i> <i>E. corrodens</i>	3.2×2 3.2×3	4 27	Good	Eradicated	(-)
11	T.Y.	M 52	47.5	Lung abscess	Liver cirrhosis Diabetes mellitus	<i>K. pneumoniae</i> *	3.2×2	14	Good	Eradicated	(-)
12	Y.Y.	M 70	62	Pneumonia	Prostatic hypertrophy	<i>S. pneumoniae</i>	3.2×2	16	Good	Eradicated	(-)
13	H.K.	M 33	55	SBS (Bronchiectasis)	(-)	<i>H. influenzae</i>	3.2×2	14	Good	Eradicated	(-)
14	N.K.	M 77	38	SBS (Bronchiectasis)	(-)	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	3.2×2	14	Good	Eradicated	(-)

SBS : Sinobronchial syndrome * Disc sensitivity : SBPC(-)

Table 2 Clinical effects of 14 patients treated with BRL 28500

Disease	No. of patient	Excellent	Good	Fair	Poor	Not evaluated	Efficacy rate (%)
Chronic lower airway infection	5		4	1			80
Pneumonia	7	1	5			1	100
Lung abscess	1		1				
Acute lower airway infection	1		1				
Total	14	1	11	1		1	92.3 (12/13)

Table 3 Organisms isolated by transtracheal aspiration and clinical effects

Organisms	No. of patient	Clinical effect					Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Not evaluated	
<i>H. influenzae</i>	5		4	1			80
<i>S. pneumoniae</i>	3		3				100
<i>K. pneumoniae</i>	1		1				
<i>P. aeruginosa</i>	1		1				
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	2	1	1				100
<i>H. influenzae</i> + <i>E. corrodens</i>	1		1				
<i>H. influenzae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1					1	—
Total	14	1	11	1		1	92.3 (12/13)

Table 4 Organisms isolated by transtracheal aspiration in 14 patients and bacteriological effects

Organisms	Total	Bacterial effect				
		Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown
<i>H. influenzae</i>	9	6	1*		1**	1*
<i>S. pneumoniae</i>	5	5				
<i>P. aeruginosa</i>	2		1**			1*
<i>E. corrodens</i>	1	1				
<i>K. pneumoniae</i>	1	1				

* : Clinical effect : fair

** : Clinical effect : good

* : From the same patient

Table 5 Laboratory findings of BRL 28500

Case No.	REC ($\times 10^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	B (%)	E (%)	N (%)	L (%)	M (%)	Plate. ($\times 10^3$ /mm ³)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (KAU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	ESR (mm/hr.)	CRP	
1	B	453	12.8	38.0	9,800	0	0	73	19	8	22.7	28	27	13.1	0.5	20	1.3	142	4.8	102	42	4 +
	A	428	11.9	35.1	10,800	0	3	82	12	0	22.1	21	8	14.7	0.7	17	1.1	139	4.7	95	50	5 +
2	B	518	14.7	44.6	8,300	0	7	58	29	5	16.6	16	9	8.0	0.6	12	1.2	140	4.2	97	46	4 +
	A	490	14.8	42.5	7,000	0	2	56	33	9	13.2	15	9	7.5	0.6	11	0.9	142	4.4	102	40	2 +
3	B	416	13.2	38.6	7,700	1	2	64	22	8	27.4	27	52	7.6	0.5	19	1.0	141	5.0	93	17	3 +
	A	428	13.4	42.3	12,200	0	0	64	15	9	24.3	16	18	9.3	0.3	20	1.2	142	5.1	90	23	2 +
4	B	461	15.1	39.2	14,200	0	0	83	12	5	19.7	24	22	6.3	1.4	11	1.1	140	3.4	101	26	5 +
	A	449	14.2	42.5	6,200	0	0	74	22	4	35.0	18	21	5.5	0.4	13	1.3	140	4.5	103	35	—
5	B		12.6		10,000	0	0	75	24	1	22.7	27	43	16.5	0.3	13	1.1	142	4.4	102	84	5 +
	A		12.6		4,800	0	1	78	20	1	16.9	27	31	7.3	0.5	16	1.1	143	4.7	105	45	—
6	B	371	11.7	34.7	6,500	0	0	83	15	2	28.2	16	11	6.7	0.5	25	2.3	131	5.0	93	86	3 +
	A	331	10.6	32.1	4,100	1	2	78	18	1	17.0	16	14	4.4	0.3	25	2.1	138	4.2	102	32	1 +
7	B	384	12.7	41.3	9,700	0	0	91	8	1	20.2	28	26	4.2	0.5	24	1.3	138	4.5	92	44	5 +
	A	348	11.6	36.8	6,400	0	5	75	19	1	22.1	20	14	4.0	0.4	20	1.3	138	4.6	98	23	1 +
8	B	417	13.7	40.4	7,100	0	2	76	22	0	20.9	16	6	7.0	0.6	18	1.3	142	5.0	101	24	2 +
	A	404	13.1	39.0	6,600	0	2	77	18	3	16.7	33	16	7.9	0.5	20	1.4	143	5.0	105	26	—
9	B	416	14.3	41.6	20,600	0	3	82	9	6	20.6	22	21	5.9	0.9	15	1.1	139	4.5	98	76	5 +
	A	463	14.9	49.3	7,900	0	4	56	33	4	28.5	43	67	5.6	0.4	11	0.9	139	4.6	98	24	1 +
10	B	363	11.4	35.4	18,300	0	0	95	1	4	28.2	10	26	14.1	1.5	21	1.3	145	4.8	100	115	6 +
	A	283	8.4	27.4	7,900	0	0	84	13	3	38.6	12	10	6.9	0.4	11	1.1	139	4.7	100	41	5 +
11	B	375	12.8	35.6	9,400	1	0	83	10	6	18.3	73	94	10.7	1.0	15	1.1	134	3.5	96	71	5 +
	A	336	11.4	32.3	5,300	0	3	71	20	6	20.1	60	54	9.1	0.8	9	1.1	140	3.8	95	55	2 +
12	B	443	14.4	42.8	19,400	0	0	94	6	0	17.2										92	6 +
	A	433	13.7	42.3	6,100	0	0	72	24	4	23.0	25	27	6.6	0.4						21	—
13	B	597	16.4	51.5	7,400	0	0	50	44	6	14.9	15	18	7.6	0.8	11	1.0	141	4.3	97	2	1 +
	A	565	16.0	47.9	6,100	2	2	45	48	3	16.5	17	25	10.2	0.5	10	0.9	143	4.1	100	5	1 +
14	B	391	12.4	38.0	3,100	0	1	53	41	5	21.4	20	10	6.9	0.4	15	1.0	141	4.3	100	45	1 +
	A	360	11.6	35.3	2,800	1	0	40	57	2		22	33	3.6	0.5	16	1.1	142	4.4	103	62	2 +

B : Before A : After

合

無効：改善が全く認められなかった場合

II. 成績

1. 臨床効果

臨床効果は、著効1例、有効11例、やや有効1例、判定除外1例で、有効以上の有効率は92.3% (12/13)であった。なお、1例 (No. 3) は2日間しか BRL 28500 を投与出来なかったため、臨床効果の判定から除外した (Table 1)。

疾患別に臨床効果を見ると、慢性下気道感染症は5例中4例 (80%) が有効で、肺炎では判定できなかった1例を除いて、6例中著効1例、有効5例で有効率100%であった。肺化膿症の1例と急性下気道炎の1例は有効であった (Table 2)。

検出菌と臨床効果をみると、単独菌感染では *H. influenzae* 5例中4例が有効で、1例がやや有効、*S. pneumoniae* 3例中3例、*K. pneumoniae* 1例中1例、*P. aeruginosa* 1例中1例が有効であった。複数菌感染の3例では、1例は著効で、2例は有効であった (Table 3)。

2. 細菌学的効果

検出菌で除菌されなかったのは、*H. influenzae* 8株中の1株 (No. 2) と、*P. aeruginosa* (No. 9) 1株であった。除菌されなかった *H. influenzae* 例の臨床効果はやや有効であったが、*P. aeruginosa* 例では有効であった。

また、*H. influenzae* の1例 (No. 6) は *X. maltophilia* への菌交代がみられたが、臨床効果は有効であった。

スルベニシリンディスクに非感受性の細菌が2症例において検出された。気管支鏡後の肺炎 (No. 9) から *P. aeruginosa* が検出されたが、BRL 28500 投与にて臨床症状、胸部X線像は速やかに改善した。しかし、治療後の TTA から *P. aeruginosa* が検出された。また、もう1例の多飲による肝硬変・糖尿病に合併した肺化膿症 (No. 11) からは *K. pneumoniae* が検出されたが、本剤投与にて発熱は1週間で消失し、喀痰から本菌も検出されなかった。臨床効果はともに有効であった (Table 4)。

3. 副作用

発熱 (No. 1) と全身筋肉痛 (No. 3) が、それぞれ1例

にみられた。全身筋肉痛の1例は2日で BRL 28500 の投与を中止した (Table 1)。

臨床検査値の異常は GOT, GPT の上昇が1例 (No. 9) に認められ、本剤投与終了後、改善した (Table 5)。

III. 考察

TIPC に CVA を配合することにより、臨床分離株に対する抗菌力では TIPC が従来有している抗菌力を増強し、さらにペニシリナーゼ型 β -lactamase を有する細菌にも、著明な併用効果が認められるとされている¹⁰⁾。

我々は本剤を呼吸器感染症14例に投与し、その有効性および安全性について検討を行った。

2日間しか投与できなかった1例を除いた13例中12例に著効もしくは有効で、有効率92.3%と高率であり、他の1例もやや有効で無効例はなく、優れた成績であった。この成績には、本剤投与量が1回3.2gとやや多かったこと、また検出菌が *H. influenzae* や *S. pneumoniae* が多かったことが反映していると考えられる。しかし、従来、TIPC に抗菌力が弱いとされている *K. pneumoniae* (No. 11、肺化膿症) や *P. aeruginosa* (No. 9、肺炎) による症例に有効であったことは注目される点と考えられる。

副作用は2例にみられた。1例は発熱であるが、本剤投与終了後、消失している。他の1例は全身の筋肉痛であるが、このような副作用は β -lactam 系薬剤で経験することが少なく、宿主側要因が関与しているのかもしれない。

臨床検査値の異常では GOT, GPT の軽度の上昇が1例にみられたが、投与終了後、回復している。

以上、本剤は呼吸器感染症に対して有用な薬剤となる可能性が示唆された。

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) BROWN, A. G.; D. BUTTERWORTH, M. COLE, G. HANSCOMB, J. D. HOOD, C. READING & G. N. ROLINSON: Naturally-occurring β -lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J. Antibiot.* 29(6): 668~669, 1976

CLINICAL EVALUATION OF BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

MASAYOSHI SAWAKI, KEIICHI MIKASA, HIROFUMI AKO, SATORU MORIKAWA

MIKIKAZU KUNIMATSU and RIICHIRO MIKAMI

The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical College

BRL 28500, an injectable antibiotic formulation of clavulanic acid (CVA) and ticarcillin (TIPC) in the ratio of 1 part to 15 parts, was administered to 14 patients with respiratory tract infections at a dose of 3.2 g two or three times a day by drip infusion and the clinical effect was assessed.

Organisms isolated by transtracheal aspiration were *H. influenzae* (5), *S. pneumoniae* (3), *K. pneumoniae* (1), *P. aeruginosa* (1), *H. influenzae* plus *S. pneumoniae* (2), *H. influenzae* plus *E. corrodens* (1) and *H. influenzae* plus *P. aeruginosa* (1).

Clinical evaluation was rated excellent in 1, good in 11, fair in 1 and was unevaluable in 1, giving an overall efficacy rate of 92.3% (12/13).

Regarding bacteriological efficacy, all strains isolated except *H. influenzae* (1) and *P. aeruginosa* (1) were eradicated.

Side effects were observed in 2 cases consisting of fever in 1 case and systemic muscle pain in the other case. Abnormal laboratory examination values were limited to a mild transient increase of GOT and GPT in one case.