

## BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

田村正和・中川 勝\*・螺良英郎\*

徳島大学医学部第三内科

\*現 国立療養所刀根山病院

Ticarcillin と  $\beta$ -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid の配合剤である注射用抗生剤、BRL 28500 を呼吸器感染症 11 例に投与し、その臨床効果、副作用について検討した。対象患者の内訳は、肺炎 8 例（うち 2 例は嚥下性肺炎）、慢性気管支炎 1 例、気管支拡張症 1 例、肺化膿症 1 例であった。投与方法は、1 回 1.6 g 又は 3.2 g を 1 日 2 回、静注又は点滴静注とした。臨床効果は、著効 1 例、有効 5 例、無効 3 例、不明 2 例であった。起炎菌の同定された 4 例（*S. aureus* 1 例、*S. pneumoniae* 1 例、*H. influenzae* 2 例）のうち、投与後の検索がなされなかった *S. aureus* 1 例を除いていずれも除菌された。副作用は認めなかった。臨床検査成績では、本剤に関連あると考えられる GPT の上昇を 1 例に認めた。

BRL 28500 は Ticarcillin (TIPC) と Clavulanic acid (CVA) を 15:1 (力価比) の割合で配合した注射用抗生剤である。TIPC は既に国内において臨床に広く使用されており、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して強い殺菌力を有するペニシリン系抗生剤である。一方、CVA は英国 ビーチャム社の開発による  $\beta$ -lactamase (とくにペニシリナーゼ型、オキシイミノセファロスポリナーゼ型) の不活化剤である。このような合剤は、最近増加している  $\beta$ -lactamase 産生菌による感染症に対してその有効性が示唆されている<sup>1),2)</sup>。

今回、我々は、上記 BRL 28500 を 11 例の呼吸器感染症に使用し、有効性、安全性について検討したので報告する。

## I. 対象および方法

対象は、昭和 58 年 12 月より昭和 59 年 10 月までに徳島大学第三内科へ入院し、呼吸器感染症が疑われた 11 例である (Table 1)。年齢は 32 歳から 80 歳までであり、いずれも男性であった。その内 2 例は同一患者であった。感染症別では、肺炎 8 例、慢性気管支炎 1 例、気管支拡張症 1 例、肺化膿症 1 例であり、肺炎 8 例中 2 例は同一患者であった。11 例中 8 例が基礎疾患を有し、その内訳は、肺癌 4 例、筋萎縮性側索硬化症 2 例 (同一患者)、肺気腫 1 例、陳旧性肺結核 1 例であった。主治医判定による重症度別では、軽症 3 例、中等症 5 例、重症 3 例であった。

投与方法は、1 回 1.6 g 又は 3.2 g を生理食塩液もしくは電解質液に溶解し、1 日 2 回 one shot 静注又は点滴静注とした。総投与量は、19.2 g~131.2 g であった。なお、あらかじめ皮内反応を行い、全例陰性であった。

臨床効果の判定は、自覚症状、他覚的所見、細菌学的及び臨床検査成績等により総合判断し、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の 4 段階に分類した。

## II. 成績

成績は Table 1 に示すように、著効 1 例、有効 5 例、無効 3 例、判定不能 2 例であり、有効率は 9 例中 6 例有効以上で 66.6% であった。起炎菌検索は 8 例について行い、*S. pneumoniae*、*S. aureus* 各 1 例、*H. influenzae* 2 例が分離されたが、他の 4 例はいずれも正常細菌叢のみであった。本剤投与後、*S. pneumoniae* 1 例、*H. influenzae* 2 例は菌の消失をみたが、*S. aureus* の 1 例は、投与後の検索がなされず不明であった。なお、いずれの起炎菌も Disc 感受性ではすべてペニシリン剤 (ABPC、PIPC 又は SBPC) に対して感受性を示し、耐性菌は検出されなかった。以下、各症例の概略を記す。

症例 1: 32 歳、男性、頻回に右肺炎を繰り返しており、今回も咳嗽、喀痰、発熱を来とし、胸部 X 線写真より肺炎と診断した。本剤を 1 日 3.2 g 投与し、3 日目より解熱し著効とした。喀痰よりは、常在菌のみ分離された。なお、本症例は、気管支造影により、右主気管支に結核性と考えられる著明な狭窄が認められた。

症例 2: 70 歳、男性、慢性気管支炎にて外来通院中、喀痰、咳嗽の増悪、呼吸困難出現し、入院。発熱はないものの、赤沈 86 mm/1 時間と亢進、CRP 1+ のため、感染ありと判断し本剤投与する。自覚症状、赤沈、CRP の改善を認め有効とした。喀痰よりは、常在菌のみが分離された。

症例 3: 73 歳、男性、肺気腫にて近医で加療中、発

Table 1 Clinical effect of BRL 28500

Case No.	Diagnosis	Severity of illness	Underlying disease	Causative organisms	Disc sensitivity	Daily dose (g) Duration (days)	Total (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1. H.T. (M. 32 Y.O.)	Pneumonia	Mild	Bronchial stenosis by tuberculosis	N.F.		3.2 (10)	30.4	Excellent	Unknown	(-)
2. Y.M. (M. 70 Y.O.)	Chronic bronchitis	Moderate	(-)	N.F.		3.2 (11)	33.6	Good	Unknown	(-)
3. Y.H. (M. 73 Y.O.)	Pneumonia	Moderate	Chronic emphysema	<i>S. pneumoniae</i>	ABPC (##) PIPC (##)	3.2 (8)	25.6	Poor	Eradicated	(-)
4. M.O. (M. 62 Y.O.)	Pulmonary suppuration	Moderate	(-)	N.F.		6.4 (21)	131.2	Good	Unknown	(-)
5. T.O. (M. 67 Y.O.)	Aspiration pneumonia	Moderate	ALS	N.F.		6.4 (8)	51.2	Good	Unknown	GPT ↑
6. T.O. (M. 67 Y.O.)	Aspiration pneumonia	Moderate	ALS	N.D.		6.4 (9)	54.4	Good	Unknown	(-)
7. S.N. (M. 74 Y.O.)	Pneumonia	Severe	Lung cancer	N.D.		6.4 (5)	32.0	Unknown	Unknown	(-)
8. T.T. (M. 61 Y.O.)	Pneumonia	Mild	Lung cancer Emphysema	<i>S. aureus</i>	SBPC (##)	3.2 (7)	19.2	Poor	Unknown	(-)
9. M.K. (M. 75 Y.O.)	Pneumonia	Mild	Lung cancer	N.D.		6.4 (5)	32.0	Unknown	Unknown	(-)
10. K.T. (M. 80 Y.O.)	Pneumonia	Severe	Lung cancer	<i>H. influenzae</i>	ABPC (##) PIPC (##)	6.4 (6)	38.4	Poor	Eradicated	(-)
11. J.U. (M. 47 Y.O.)	Bronchiectasis	Severe	(-)	<i>H. influenzae</i>	SBPC (##)	6.4 (10)	64.0	Good	Eradicated	(-)

N.F. : Normal flora, N.D. : Not done

ALS : Amyotrophic lateral sclerosis

Table 2 Laboratory findings

Case No.	Name	RBC ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Plat. ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ )	T-Bil (mg/dl)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	CRP	ESR (mm/h)
1	H.T. A	547 (528)	16.4 (16.0)	50.4 (47.5)	18,600 (4,500)	15.5 (24.9)	2.7 (0.4)	19 (24)	27 (45)	6.0 (5.7)	15 (11)	1.0 (0.8)	141 (140)	3.7 (4.4)	99 (104)	6 +	23 (9)
2	Y.M. A	494 458	15 14.3	46.9 42.5	8,600 6,400	40.3 41.9	0.3 0.3	25 26	21 22	9.3 9.2	16 14	1.1 1.2	139 137	3.5 3.2	95 96	+	86 32
3	Y.H. A	447 459	13.4 13.9	40.0 40.6	8,700 9,200	38.0 54.9	0.4 0.4	32 25	21 27	8.0 7.9	19 16	1.0 0.8	140 137	3.9 4.9	105 101	(3 +)	95 94
4	M.O. A	393 511	11.8 15.4	35.8 45.8	6,500 8,700	43.0	0.2 0.4	21 21	31 46	6.2 5.9	11 15	1.0 1.0	141 135	4.5 5.0	106 97	+	72 20
5	T.O. A	428 445	13.9 13.8	40.9 41.3	14,100 8,900	16.0 26.5	0.9 0.5	24 31	31 55	5.8 7.4	22 17	1.1 0.9	141 133	4.5 4.3	102* 97	4 + 3 +	21 32
6	T.O. A	445 426	13.8 13.4	41.3 39.4	8,900 6,600	26.5 (25.5)	0.5 (0.5)	31 (22)	55 (34)	7.4 (7.8)	17 (23)	0.9 (1.0)	133 (128)	4.3 (4.2)	97 (96)	3 + (5 +)	32 (64)
7	S.N. A	460	12.9	38.8	10,000		1.0 (0.5)	28 (23)	21 (16)	13.4 (11.7)	8 (8)	0.7 (0.8)	111 (127)	3.2 (3.1)	75 (86)	2 +	
8	T.T. A	359 345	11.7 11.0	34.2 32.7	3,500 6,300	33.2 46.6	0.5 0.3	14 15	18 22	10.2 12.3	18 12	0.8 0.9	135 137	2.7 3.9	101 102	4 + 3 +	94 92
9	M.K. A	389 394	10.9 10.8	31.7 31.8	6,600 4,200	30.4 19.4	0.6 0.5	13 15	8 14	8.2 7.9	15 13	0.8 1.1	133 130	4.4 4.0	97 91	4 +	68
10	K.T. A	460 (398)	13.8 (12.4)	43.3 (37.0)	11,000 (14,300)	31.6	0.8 1.0	24 62	20 82	11.4 22.2	23 29	1.1 1.2	133 137	4.6 4.2	103 107	4 +	66 74
11	J.U. A	510 471	15.8 14.8	46.7 43.6	11,700 6,300	22.1 19.8	1.3 0.7	28 24	33 22	6.8 5.7	8 8	0.8 0.7	138 144	4.0 4.1	103 104	2 + ±	4 (6)

B : Before A : After ( ) : During therapy.

熱、喀痰、呼吸困難増悪し、当科入院。胸部X線写真上肺炎像を認め本剤を投与する。喀痰より分離された *S. pneumoniae* は3日目に消失するも、発熱、赤沈とも改善せず無効とし9日目より中止とした。

症例4:62歳、男性、入院10日前より、咳嗽、悪寒あり。入院時の胸部X線写真にて右上肺野に空洞を伴う浸潤影を認めた。肺化膿症の診断にて本剤投与し、陰影、炎症所見ともに改善し有効とした。喀痰中より常在菌のみが分離された。

症例5,6:67歳、男性、筋萎縮性側索硬化症のため嚥下障害を有する症例である。

夜間の咳嗽、発熱を来とし、右中肺野に肺炎様陰影を認め、更に同部位に湿性ラ音が聴かれ、嚥下性肺炎と診断し本剤を投与する。投与後、速やかに解熱、ラ音消失し、有効とした(症例5)。本剤中止後2日目より再度発熱を来とし、咳嗽出現のため再度本剤を投与し有効であった(症例6)。

症例7:74歳、男性、肺癌(未分化癌)の治療のため入院中。喀痰、咳嗽増悪し胸部X線写真上肺炎像を認め、本剤を投与する。全身状態悪く、本剤投与後5日目に死亡し、臨床効果判定は行えなかった。

症例8:61歳、男性、肺癌にて化学療法施行後、発熱を来とし、胸部X線写真上明らかな肺炎像は認めないも、湿性ラ音を聴取することより気管支炎または閉塞性肺炎を疑い本剤を投与する。投与後7日目においても解熱せず、赤沈、CRPも軽快せず無効とした。投与前の喀痰より *S. aureus* が分離されたが、後の菌検索は行われなかった。

症例9:75歳、男性、肺癌のため化学療法施行後発熱を来とし、気管支炎または閉塞性肺炎を疑い本剤を投与する。解熱は得られるも細菌学的にも、血清学的にも十分の検索がなされず臨床効果判定より除外した。

症例10:80歳、男性、発熱、咳嗽、喀痰出現し、胸部X線写真上肺癌、肺炎が疑われ当科紹介。気管支鏡検査にて気管および右中気管支の狭窄を認め、閉塞性肺炎の診断のもとに本剤を投与する。喀痰中の *H. influenzae* は投与後3日目には消失するも、発熱は持続し、赤沈、白血球数とも改善せず無効とした。なお、本症例は本剤

中止後5日目、胸水貯留を来とし、原病悪化のため死亡した。

症例11:47歳、男性、約10年前より気管支拡張症にて近医で加療中、発熱、咳嗽、喀痰増悪、呼吸困難出現のため当科入院。多量の膿性痰を認め本剤を投与する。喀痰量、白血球数、CRP、赤沈とも軽快し有効とした。喀痰より *H. influenzae* が分離された。

副作用は全例に認めなかった。

臨床検査値異常は4例にみられ、GPTのみの上昇3例(症例1,4,5)、GOT、GPTおよびアルカリフォスファターゼの上昇1例(症例10)であったがいずれも軽度上昇であった。その内訳は明らかに本剤に起因するもの1例(症例5)、因果関係不明2例(症例1,4)、原疾患の増悪によるもの1例(症例10)であった(Table 2)。

### III. 考 察

Ticarcillin (TIPC) と  $\beta$ -lactamase 阻害剤 Clavulanic acid (CVA) の配合剤 BRL 28500 を11例の呼吸器感染症例に使用した。9例について臨床効果判定を行い6例にその有効性を認めた。起炎菌が同定されたものは、*S. pneumoniae* 1例、*H. influenzae* 2例、*S. aureus* 1例の計4例であるが、本剤使用後の検索がなされなかった *S. aureus* 検出症例を除く3例はいずれも除菌された。副作用は全例に認めず、本剤に起因すると考えられる GPT 値の軽度上昇を1例に認めた。

以上のことより、本剤は各種呼吸器感染症に対して有用であると考えられる。しかしながら、本剤の特徴である TIPC 耐性菌( $\beta$ -lactamase 産生菌を含む)に対する有効性については検討できなかった。

### 文 献

- 1) 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
- 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)。1985

## CLINICAL STUDIES ON BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)

MASAKAZU TAMURA, MASARU NAKAGAWA\* and EIRO TSUBURA\*

3rd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tokushima University

\*National Sanatorium Toneyama Hospital

The clinical effects of BRL 28500, a formulation containing 15 parts of ticarcillin and 1 part of the  $\beta$ -lactamase inhibitor, clavulanic acid, were studied in 11 patients with respiratory tract infections including 8 with pneumonia, 1 with chronic bronchitis, 1 with bronchiectasis and 1 with pulmonary suppuration.

The antibiotic was administered at a dose of 3.2~6.4 g a day by intravenous injection or drip infusion for periods of 5~21 days. Clinical response was excellent in one case, good in 5 cases, poor in 3 cases and unassessable in 2 cases. No side effects were observed. In laboratory findings, slight elevation of GPT was observed in one case.

These results suggest that BRL 28500 is a valuable antimicrobial agent in the treatment of respiratory tract infections.