

## BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的・臨床的研究

二木 芳人・川西 正泰・渡辺 正俊・日野 二郎  
角 優・梅木 茂宣・川根 博司・副島 林造

川崎医科大学呼吸器内科

Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) との 1:15 配合注射剤である BRL 28500 について基礎的・臨床的検討を行った。

BRL 28500 は TIPC 耐性の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* および *Proteus* spp. に対して TIPC を上まわる抗菌活性を示したが, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Acinetobacter* spp. については, 明らかな併用効果を認めなかった。

臨床的検討は 17 例を対象として, BRL 28500 を 1 回 1.6 あるいは 3.2 g 1 日 2 回の点滴静注で 3~18 日間投与して行った。効果判定可能の 15 例(呼吸器感染症 14 例, 慢性腎盂腎炎 1 例)に対する本剤の有効率は, 著効 2 例, 有効 8 例, やや有効 1 例, 無効 4 例の 66.7% であった。

副作用は 1 例で発熱を認め, 臨床検査成績では, 本剤投与後に軽度の transaminase 上昇を 1 例に, transaminase および Al-P の上昇を 1 例に認めたのみであった。

BRL 28500 は  $\beta$ -lactamase 阻害剤の Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の比率で配合した注射用抗生物質製剤である<sup>1)</sup>。CVA は英国ビーチャム社で開発され, 耐性菌の産生する  $\beta$ -lactamase と不可逆的に結合し, その酵素活性を永久不活化することが知られているが, 先に経口剤として Amoxicillin (AMPC) との 1:2 の配合剤, BRL 25000 の臨床治験が終了し, その臨床的有用性の確認がなされている<sup>2)</sup>

今回, TIPC との配合注射剤として製剤化された BRL 28500 についても, 各種耐性菌に対して高い有効性が期待され, 前臨床あるいは臨床第 1 相試験において体内動態や安全性にも問題はないとされている<sup>1)</sup>。

我々はこの BRL 28500 について各種臨床分離株に対する抗菌力を測定し, さらに主として呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い, 若干の成績を得たので報告する。

## I. 研究方法

### 1. 抗菌力

使用菌株は *S. aureus* 209P JC-1 株, TERAJIMA 株, *E. coli* NIHJ JC-2 株, *K. pneumoniae* ATCC 27736 株 および臨床分離の *S. aureus* 50 株, *E. coli* 49 株, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* 各 50 株, *P. mirabilis* 49 株, indole positive *Proteus* spp. 25 株, *P. aeruginosa* 50 株, *P. cepacia* 29 株および *Acinetobacter* spp. 40 株である。MIC の測定は日本化学療法学会標準法に従い, Mueller-Hinton agar を用いた平板希釈法にて行い, 同時に AMPC, TIPC, Piperacillin (PIPC), CVA 単独

および TIPC の各濃度に一定濃度の CVA 2  $\mu$ g/ml を添加した場合 (TIPC+CVA $\cdot$ 2) の接種菌量  $10^6$  cells/ml における各々の MIC を測定し比較検討した。

### 2. 臨床的検討

BRL 28500 使用症例は昭和 58 年 12 月から 59 年 11 月までに当科を受診した入院患者 17 例であるが, 内 2 例は肺結核, 結節性動脈周囲炎と投与後に判明し, 効果判定からは除外した。残り 15 例の内訳は肺炎 5 例, 肺化膿症, 慢性副鼻腔気管支炎各 1 例, びまん性汎細気管支炎 3 例, 肺気腫, 肺癌の混合下気道感染各々 2 例の呼吸器感染症 14 例および慢性腎盂腎炎 1 例である。性別は男性 12 例, 女性 5 例で, 年齢は 39~81 歳, 平均 62.4 歳であった。使用量ならびに投与方法は本剤 1 回 1.6 または 3.2 g を 1 日 2 回 1 時間点滴静注とし, 全て生理食塩水 100 ml に溶解して用いた。使用期間は 3~18 日間であった。

効果判定は, 発熱, 咳嗽, 喀痰, 胸部ラ音などの臨床症状および胸部 X 線所見, 赤沈値, 白血球数などの検査所見の改善の程度ならびに起炎菌の消失の有無により, 主治医の判定による著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階とした。さらに, 本剤使用前後の末梢血液検査, 肝・腎機能の変化についても検討を行った。

## II. 成績

### 1. 抗菌力

標準菌株 *S. aureus* 209 P JC-1 株, TERAJIMA 株, *E. coli* NIHJ JC-2 株および *K. pneumoniae* ATCC 27736 株に対する BRL 28500 の MIC ( $10^6$  cells/ml) は各々 0.78, 0.39, 3.13, 3.13  $\mu$ g/ml であった。

Table 1-1 Distribution of susceptibility of clinical isolates to BRL 28500 &amp; related antibiotics

Organisms	Drugs	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )															
			$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$200 \leq$				
<i>S. aureus</i>	BRL 28500	50			1	7	10	28	3	1								
	TIPC+CVA 2		1		1	16	29	2	1									
	TIPC				1	5	4	33	3	2	2							
	PIPC			1		13	28	4		2	1	1						
	AMPC		4	5	14	19	3	1		3			1					
	CVA						1	2	6	21	16	3	1					
<i>E. coli</i>	BRL 28500	49				6	15	1	3	5	13	5	1					
	TIPC+CVA 2					3	14	5	3	10	8	2	1	3				
	TIPC				2	5	14			2		1		1	24			
	PIPC				3	13	5	3	5	5	7	1	3	4				
	AMPC						2		10	10	1		2		24			
	CVA											14	34	1				
<i>K. pneumoniae</i>	BRL 28500	50						16	27		2	2	3					
	TIPC+CVA 2				1	8	22	9	2	1	1	1	1	5				
	TIPC									1	6	14	12	17				
	PIPC						7	19	8	5	2	1	1	7				
	AMPC											4	10	17	19			
	CVA											44	6					
<i>S. marcescens</i>	BRL 28500	50					19	12	6	4	5	4						
	TIPC+CVA 2						17	14	8	3	3	2	2	1				
	TIPC						13	15	4	2		1	1	14				
	PIPC		1	1	3	25	7	4	1	3	3		1	1				
	AMPC									2	1	4	9	13	21			
	CVA												12	38				
<i>P. mirabilis</i>	BRL 28500	49		2	13	27	4	1		2								
	TIPC+CVA 2			4	26	15	2	2										
	TIPC			2	25	15	2	2		1							2	
	PIPC			22	22	3				1	1							
	AMPC				3	38	4	1					1		2			
	CVA											1	45	3				
Indole positive <i>Proteus</i> spp.	BRL 28500	25			3	7	4	7	1	3								
	TIPC+CVA 2		2		3	13	4		3									
	TIPC				1	7	3	6	5		2						1	
	PIPC		2	2	9	8	3									1		
	AMPC				1			1		1		1				3	19	
	CVA											5	13	7				
<i>P. aeruginosa</i>	BRL 28500	50			1	1			1	15	16	6	8	2				
	TIPC+CVA 2					1	1	1		10	22	7	4	4				
	TIPC				1	1		1	2	13	18	4	5	5				
	PIPC					1	2	13	16	11	2	3		2				
	AMPC											1	1	48				
	CVA										2	1	10	37				

Inoculum size:  $10^6$  cells/ml

Table 1-2 Distribution of susceptibility of clinical isolates to BRL 28500 &amp; related antibiotics.

Organisms	Drugs	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
			$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200 $\leq$
<i>P. cepacia</i>	BRL 28500	29		2	2	1	5	2	2		2	1	1	11
	TIPC+CVA 2		5	1	1	1	3	2	1	2	1			12
	TIPC			4		1	2	3	3		1	2	1	12
	PIPC		3	3	1	2	6	8	2	3				1
	AMPC		4				1	1	1	2	1	3	1	15
	CVA							4	1	5	3	1	10	5
<i>Acinetobacter</i> spp.	BRL 28500	40					2	9	9	16	2	2		
	TIPC+CVA 2		1				6	11	8	11	2	1		
	TIPC						2	9	10	15	2	2		
	PIPC							8	9	12	9	2		
	AMPC							3	9	9	10	9		
	CVA						1	3	10	17	8	1		

Inoculum size:  $10^6$  cells/ml

各種臨床分離株に対する BRL 28500 ならびに各対照薬の MIC ( $10^6$  cells/ml) 分布は Table 1 に示した。

*S. aureus* については BRL 28500 の MIC のピークは  $3.13 \mu\text{g/ml}$  であり、TIPC 単独の場合と顕著な差は認められなかった。しかし、TIPC の各濃度に CVA  $2 \mu\text{g/ml}$  を一律に加えた TIPC+CVA $\cdot 2$  では 1 段階程度 MIC の改善がみられ、特に TIPC に  $6.25 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示した 7 株はいずれも 2 段階以上の MIC の改善を認めた。AMPC, PIPC の MIC のピークは各々  $0.78, 1.56 \mu\text{g/ml}$  で BRL 28500 に 1~3 段階勝っていた。

*E. coli* 49 株では本剤の MIC は  $1.56$  および  $25 \mu\text{g/ml}$  に 2 峰性のピークを示し、TIPC に  $100 \mu\text{g/ml}$  以上と耐性の 25 株については全て 1~5 段階 MIC の改善を認めた。また、TIPC+CVA $\cdot 2$  でも同様の傾向が認められた。

*K. pneumoniae, S. marcescens* についても同様に TIPC あるいは PIPC に高度耐性を示す株に対し BRL 28500 は 1~4 段階程度の MIC の改善を認め、明らかな併用効果を示した。

*P. mirabilis, indole positive Proteus* spp. については TIPC と顕著な差は全体としてはみられないが、やはり  $200 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性株については、4 段階程度の MIC の改善を得た。

*P. aeruginosa* 50 株では、本剤の MIC は  $25 \mu\text{g/ml}$  にピークを認め、TIPC とほぼ同等で PIPC には 1~2 段階劣る成績であった。TIPC+CVA $\cdot 2$  も同様の結果を示した。

*P. cepacia, Acinetobacter* spp. についても BRL

28500, TIPC+CVA $\cdot 2$  は TIPC とほぼ同等の MIC 分布を示し、明らかな併用効果は認められなかった。

## 2. 臨床的検討

本剤使用症例の臨床効果を Table 2 に示した。肺炎の 5 例は、2 例著効、1 例有効、2 例無効の有効率 60% であったが、無効の 2 例はいずれも肺癌に合併した閉塞性肺炎であり、本剤 1 回  $3.2 \text{g}$  1 日 2 回の点滴で 6~7 日間使用したが効果の得られなかったものである。

症例 1 は、81 歳の高齢者に発症した急性肺炎で、前医で Ceftrizoxime (CZX), Lincomycin (LCM) の投与を受けているが効果なく、意識レベルの低下を認めるに至って当科へ転入院したものである。直ちに本剤 1 回  $3.2 \text{g}$  1 日 2 回の点滴で治療開始したところ、翌日より解熱傾向を示し、白血球数、CRP 値、赤沈値等も徐々に改善を示し、投与 6 日目にはレ線上の改善も明らかで有効であったが、6 日目の肝機能検査で GOT, GPT の軽度上昇をみたため、本剤の影響と考えて投与中止、他剤に変更した。

症例 2, 3 は各々 *K. pneumoniae, S. pneumoniae* による急性肺炎であり、いずれも BRL 28500 1 回  $3.2 \text{g}$  1 日 2 回の点滴で、7~9 日間の治療で速やかな自覚症状の改善、検査成績の正常化あるいは改善が認められ、起炎菌の陰性化も得られて著効と評価した。Fig. 1, 2 に 2 症例の経過を示した。

症例 6 の肺化膿症の 40 歳女性はい、前医での治療で発熱等の自覚症状および白血球数、CRP 値等の正常化は得られたが、胸部レ線上の陰影が不変であるため当科入院となったものである。本剤 1 日  $6.4 \text{g}$  18 日間の投

Table 2-1 Clinical efficacy of BRL 28500

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Isolated organisms	Daily dose and duration	Evaluation		Side effect	Pretreatment
						Bacteriological	Clinical		
1 W.S.	81 M	Pneumonia	None	N.F.	3.2g×2×7	Unevaluable	Good	GOT, GPT↑	CZX (Poor) LCM (Poor)
2 S.M.	51 M	Pneumonia	None	<i>K. pneumoniae</i>	3.2g×2×7	Eradicated	Excellent	—	—
3 S.Y.	72 M	Pneumonia	None	<i>S. pneumoniae</i>	3.2g×2×9	Eradicated	Excellent	—	—
4 M.H.	64 M	Obstructive pneumonia	Lung cancer	N.F.	3.2g×2×6	Unevaluable	Poor	—	—
5 K.S.	52 F	Obstructive pneumonia	Lung cancer	N.F.	3.2g×2×7	Unevaluable	Poor	—	AZT (Poor) CLDM(Poor)
6 H.K.	40 F.	Pulmonary abscess	None	N.F.	3.2g×2×18	Unevaluable	Good	—	—
7 K.M.	39 M	Chronic sino-bronchitis	Chronic sinusitis	N.F.	3.2g×2×9	Unevaluable	Good	—	—
8 M.M.	74 M	Diffuse panbronchiolitis	None	<i>P. aeruginosa</i>	3.2g×2×13	Eradicated	Good	—	—
9 I.F.	68 F	Diffuse panbronchiolitis	None	<i>P. aeruginosa</i>	1.6g×2×7 3.2g×2×6	Persisted	Fair	—	—
10 S.Y.	55 F	Diffuse panbronchiolitis	Respiratory failure	<i>S. pneumoniae</i>	3.2g×2×10	Eradicated	Good	—	—
11 S.S.	83 M	Pulmonary emphysema	Old pulmonary tuberculosis	N.F.	1.6g×2×10	Unevaluable	Good	—	—
12 R.U.	70 M	Pulmonary emphysema	Respiratory failure	<i>B. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	3.2g×2×12	Eradicated	Poor	—	—

Table 2-2 Clinical efficacy of BRL 28500

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Isolated organisms	Daily dose and duration	Evaluation		Side effect	Pretreatment
						Bacteriological	Clinical		
13 T.S.	74 M	Mixed infection of lung cancer	Lung cancer Radiation pneumonia	<i>S. aureus</i>	1.6g×2×13	Eradicated	Good	—	6315-S (Poor)
14 K.M.	51 M	Mixed infection of lung cancer	Lung cancer	<i>B. catarrhalis</i>	3.2g×2×6	Eradicated	Poor	—	TIPC (Poor)
15 M.O.	45 F	Chronic pyelonephritis	Pulmonary fibrosis	<i>Corynebacterium</i> sp.	1.6g×2×7	Unknown	Good	Drug fever GOT, GPT, Al-P↑	CPFX (Poor)
16 S.T.	76 M	Pulmonary tuberculosis	None	N.F.	1.6g×1×1 3.2g×2×3	Unevaluable	Unevaluable	—	CMZ (Poor) CMX (Poor)
17 T.O.	66 M	Periarteritis nodosa	None	N.F.	3.2g×2×5	Unevaluable	Unevaluable	—	—

Fig. 1 Case 2 S.M., 51 Y.O., M, Pneumonia

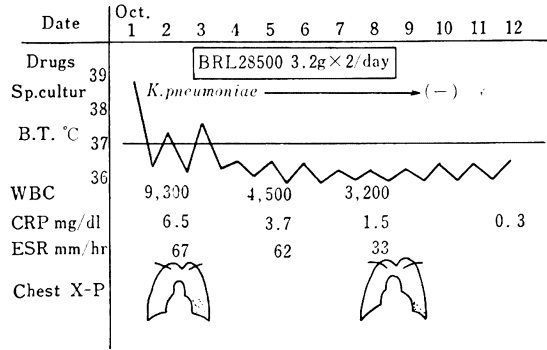
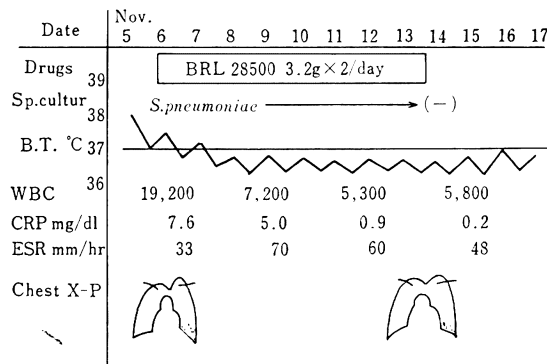


Fig. 2 Case 3 S.Y., 72 Y.O., M, Pneumonia



与で著明な陰影の縮小を認め有効と評価した。

症例 8~10 のびまん性汎気管支炎の 3 例は各々 *P. aeruginosa* (症例 8, 9), *S. pneumoniae* (症例 10) が起炎菌として考えられたが, 症例 9 の 68 歳女性では, 本剤当初 1 回 1.6g 1 日 2 回点滴で 7 日間治療したが, 検査成績, 自他覚症状がわずかに軽減したのみで喀痰中の *P. aeruginosa* は不変であり, さらに 1 回投与量を 3.2g と倍増して 6 日間継続投与したがやや有効の成績であった。他の 2 例は 10~13 日の投与でそれぞれ菌も消失し, 自他覚症状, 検査成績の改善も明らかで有効であった。

症例 11, 12 の肺気腫の二次感染増悪の 2 例では, 症例 11 の場合起炎菌は不明であったが, BRL 28500 1 回 1.6g 1 日 2 回, 10 日間の使用で症状軽減, 検査成績の改善を得て有効であった。症例 12 では投与前の喀痰より *B. catarrhalis*, (MIC: TIPC 0.39 µg/ml, BRL 28500 0.1 µg/ml), *S. pneumoniae*, *H. influenzae* を各々定量培養で 10<sup>7</sup> cells/ml 以上分離して, 本剤 1 回 3.2g 1 日 2 回点滴を開始した。12 日間の投与で白血球数は 9,600 から 4,000 と改善し, 喀痰中の菌も陰性化した。呼吸困難, 膿性痰等の自覚症状は不変であり, レ線陰影も明らかな増悪を示したため無効として他剤に変

更し、以後良好な経過を示した。

肺癌の混合感染の症例 13, 14 では、*S. aureus*, *B. catarrhalis* が各々の起炎菌であり、症例 13 の *S. aureus* は  $\beta$ -lactamase 産生株で、ディスク感受性試験では ABPC, PIPC に各々(+)と耐性化傾向を示していた。症例 14 の *B. catarrhalis* は  $\beta$ -lactamase 非産生株で、その BRL 28500, TIPC に対する MIC は 0.1  $\mu$ g/ml であった。症例 13 では本剤 1 回 1.6 g 1 日 2 回、

13 日間の投与で菌陰性化し、自他覚症状の改善も得られて有効であったが、症例 14 では 1 回 3.2 g 1 日 2 回点滴の 6 日間の投与で菌陰性化は得られたが、自他覚症状、検査成績の改善は明らかでなく無効と評価した。

症例 16, 17 の 2 例は、いずれも発熱、咳嗽、白血球増加および胸部レ線等の所見から呼吸器感染症と考え、本剤投与を開始したが、各々肺結核、結節性動脈周囲炎と確定診断を得たため、効果判定からは除外して、副作

Table 3 Sensitivity of isolated organisms and effect

Case No. (Name)	Isolated organisms before treatment	MIC ( $\mu$ g/ml) or disc sensitivity						$\beta$ -lactamase	Effect	
		BRL 28500		TIPC		TIPC+CVA2			Clinical	Bacteriological
		10 <sup>8</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>5</sup>			
2 S.M.	<i>K. pneumoniae</i>	ABPC(-), PIPC(+)							Excellent	Eradicated
3 S.Y.	<i>S. pneumoniae</i>	ABPC(+), PIPC(+)							Excellent	Eradicated
8 M.M.	<i>P. aeruginosa</i>	ABPC(-), PIPC(+)							Good	Eradicated
9 I.F.	<i>P. aeruginosa</i>	0.78	0.39	0.78	0.39	0.78	0.39	-	Fair	Persisted
10 S.Y.	<i>S. pneumoniae</i>	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	-	Good	Eradicated
12 R.U.	<i>B. catarrhalis</i> (>10 <sup>7</sup> )	0.1	0.1	0.78	0.39	0.1	0.1	+	Poor	Eradicated
	<i>S. pneumoniae</i> (>10 <sup>7</sup> )	ABPC(+), PIPC(+)								
	<i>H. influenzae</i> (>10 <sup>7</sup> )	ABPC(+), PIPC(+)								
13 T.S.	<i>S. aureus</i>	ABPC(+), PIPC(+)						+	Good	Eradicated
14 K.M.	<i>B. catarrhalis</i>	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	-	Poor	Eradicated
15 M.O.	<i>Corynebacterium</i> sp. (<10 <sup>3</sup> )	ABPC(+), PIPC(+)							Good	Unknown

Table 4 Bacteriological response of BRL 28500

Organisms	Number of strains	Response			Eradication rate (%)
		Eradicated	Persisted	Changed	
<i>S. pneumoniae</i>	3	3			100
<i>S. aureus</i>	1	1			100
<i>H. influenzae</i>	1	1			100
<i>K. pneumoniae</i>	1	1			100
<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1		50
<i>B. catarrhalis</i>	2	2			100
Total	10	9	1		90

Table 5 Laboratory findings of patients treated with BRL 28500

Case	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Eosino (%)		S-GPT (I.U.)		S-GOT (I.U.)		Al-Pase (I.U.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1 W.S.	37.0	25.8	9.4	8.4	398	279	9,000	5,900	2	2	14	60	15	66	57	59	45	8	1.1	0.7
2 S.M.	39.3	42.2	13.4	13.8	417	431	9,300	3,200	—	2	9	15	13	20	55	48	15	14	0.8	1.0
3 S.Y.	39.1	35.9	12.9	11.7	408	382	19,200	5,800	0	1	15	9	15	15	39	38	24	21	1.0	0.8
4 M.H.	43.4	39.9	14.0	12.6	496	450	9,200	8,200	2	5	9	12	14	17	61	79	11	15	0.9	0.9
5 K.S.	30.0	28.1	9.2	8.7	323	314	14,700	17,300	0.5	1	21	22	21	25	234	268	10	5	0.7	0.5
6 H.K.	33.3	34.9	10.8	11.2	398	402	4,000	4,500	5	5	18	21	16	19	90	52	12	14	0.6	0.7
7 K.M.	42.2	37.3	14.3	12.7	469	419	37,200	9,000	0	1	19	16	15	13	50	48	20	13	0.7	0.9
8 M.M.	32.1	32.1	10.7	10.3	348	349	11,700	6,800	1	8	7	12	11	12	63	60	13	12	0.8	0.7
9 I.F.	39.9	33.4	13.1	11.5	407	348	7,800	5,400	0	4	17	14	10	19	52	42	19	11	0.8	0.7
10 S.Y.	38.9	39.2	12.6	12.2	443	433	8,800	5,500	8	9	8	7	12	9	77	52	11	9	0.6	0.7
11 S.S.	38.7	40.0	13.0	13.4	396	411	6,500	5,000	5	5	12	13	15	14	49	—	9	13	0.7	0.7
12 R.U.	41.2	33.9	13.3	11.2	437	363	9,600	4,000	1	0	14	12	15	18	50	44	18	8	0.7	0.5
13 T.S.	27.8	28.2	9.4	9.5	311	311	10,300	9,900	0	0	6	6	8	6	47	51	16	14	0.9	0.8
14 K.M.	28.6	26.8	9.3	8.4	274	256	5,000	4,500	0	0	14	9	9	20	58	84	13	15	0.7	0.5
15 M.O.	38.3	35.2	12.9	11.8	406	376	7,000	7,400	0	6	11	163	12	119	46	269	11	10	0.6	0.7
16 S.T.	32.8	34.9	11.0	11.7	345	366	11,800	6,600	0	1	15	16	12	15	54	64	15	14	1.0	0.9
17 T.O.	39.2	35.2	12.9	11.4	439	400	18,100	23,900	33	23	37	37	33	35	61	60	11	14	0.9	1.2

用の有無のみを検討した。

以上のごとく、17例の検討症例中、効果判定可能の15例の有効率は、著効2、有効8、やや有効1、無効4の66.7%であった。

菌検出症例における菌の薬剤感受性およびその臨床効果と細菌学的効果をTable 3に示した。

菌別の細菌学的効果はTable 4に示すごとく消長を追い得た10株中9株、90%の除菌率を得た。

副作用は、症例15の慢性腎盂腎炎の45歳女性において、本剤1.6g 1日2回点滴で治療開始6日目より、尿路感染症の明らかな改善にもかかわらず38°Cの再発熱を認め、他の $\beta$ -lactam剤に変更したが発熱は持続、drug feverを疑って抗生剤投与を中止したところ解熱が得られ、経過から本剤による副作用と考えられた。本症例は臨床検査成績においてもGOT(12→119 I.U.)、GPT(11→163 I.U.)およびAl-P(46→269 I.U.)の中等度の上昇を認め、本剤の投与中止5日後に速やかに正常化(GOT→20, GPT→29, Al-P→108)を見ていることから同じく本剤の影響が強く疑われた。

臨床検査成績ではその他前述の症例1においても軽度で、一過性のGOT(14→60 I.U.)、GPT(15→66 I.U.)上昇が認められたが、投与終了10日後の追試では、正常化(GOT→16, GPT→38)した。それ以外に末梢血液検査や腎機能検査に異常は認められなかった。症例1, 9, 12での貧血の増強は各々脱水の補正、原疾患増悪、また症例5のAl-P(234→268 I.U.)は原疾患(肺癌)にもとづくものと考えられる(Table 5)。

### III. 考 察

ペニシリン系抗生物質は、呼吸器感染症に対する第一選択剤として極めて高く評価し得るものであり、特にTIPC、PIPC等の抗緑膿菌作用を有する注射用広域合成ペニシリン剤の臨床的有用性は優れたものである。しかし、近年、 $\beta$ -lactamase産生によるペニシリン耐性菌の増加傾向も著しく、*S. aureus*, *H. influenzae*等のペニシリン耐性化は、感染症の難治化要因の1つとして治療上大きな問題となっている。

CVAはこれら各種耐性菌の産生する $\beta$ -lactamase、特にpenicillinase型やoxyminocephalosporinase型のものと不可逆的に結合し、その活性を永久的に不活化する $\beta$ -lactamase inhibitorであり、既に経口剤としてのAMPCとの配合剤、BRL 25000の臨床的有効性ならびに安全性が確認されている<sup>2)</sup>。今回検討したBRL 28500は、より広域性の注射剤TIPCとの配合注射剤であるため、BRL 25000に比し、より幅広くかつ重症な症例にも適応し得るものである。

我々の抗菌力の成績においては、*S. aureus*, *E. coli*,

*K. pneumoniae*, *S. marcescens* および *Proteus* spp. のTIPC耐性菌に対し、BRL 28500は明らかな併用効果を認め、特に*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*では顕著なMICの改善を示した。しかし、*P. aeruginosa*を含むブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌群に対しては、併用効果は認められなかった。また、同時にMIC測定を行ったPIPCは、ほとんどの菌種についてTIPCを上まわる抗菌活性を示しており、CVAとPIPCの併用についても今後検討する必要があると考えている。

臨床的検討成績では、15例に対し66.7%と有効率は必ずしも高くないが、いずれも難治性と考えられる慢性気道感染症の8例に対する有効率は62.5%(5/8)と優れたものであり、評価に値するものと考えられた。これら8例の起炎菌で、明らかに $\beta$ -lactamase産生株と確認されたのは症例12の*B. catarrhalis*と症例13の*S. aureus*のみであったが、いずれも本剤投与で除菌された。

ところでMADDOCKSら<sup>3)</sup>は“Indirect pathogenicity”として、起炎菌以外の気道混在菌の産生する $\beta$ -lactamaseについても古くから問題視している。山口ら<sup>4)</sup>も喀痰中 $\beta$ -lactamase活性の高い慢性気道感染症患者の喀痰内AMPC濃度をAMPC単独、AMPC+CVA投与と比較検討して、CVA併用時の喀痰内AMPC濃度が、CVAの投与量に比例して高くなる事を示し、“Indirect pathogenicity”の重要性を強調すると共にCVAの有用性を異なった角度から実証している。

本剤の静注後の血清中濃度推移ならびに尿中排泄率はTIPC、CVA各々単独投与時と同様であり、BRL 28500として1回3.2gを1時間で点滴静注した場合の血清中濃度のピークはTIPCで163.7  $\mu$ g/ml、CVAは8.6  $\mu$ g/ml程度である<sup>1)</sup>。T<sub>1/2</sub>は各々0.88, 0.57時間とされており、喀痰移行性と成績を合わせ考えた場合、慢性気道感染症に対しては1回3.2g 1日2回の投与量が適当ではないかと考えられる。

本剤の安全性は、全国集計成績<sup>1)</sup>においても983例中25例、2.5%の副作用発現率であり、その大部分は発疹、発熱等のアレルギー症状と下痢等の消化器症状で、特に重篤なものはみられていないようである。臨床検査値異常についても肝機能検査を主に77例の報告があるが、程度、頻度ともに従来 $\beta$ -lactam剤における成績と同等のものと考えられる。

以上の結果からBRL 28500は、ペニシリン耐性菌の頻度の高い、慢性気道感染症を中心とした、呼吸器感染症領域において、有用性の高い薬剤であると考えられる。



## 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 (Clavulanic acid-Ticarcillin)。東京, 1985
- 2) 副島林造, 二木芳人, 川西正泰, 松島敏春, 沖本二郎, 中浜 力: BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 30, (S-2): 304~313, 1982
- 3) MADDOCKS, J. L. & J. R. MARY: "Indirect Pathogenicity" of penicillinase-producing enterobacteria in chronic bronchial infection. Lancet 1: 793~795, 1969
- 4) 山口恵三, 他(3施設): BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 30, (S-2): 338~348, 1982

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

YOSHIHITO NIKI, MASAYOSHI KAWANISHI, MASATOSHI WATANABE,  
JIRO HINO, MASARU SUMI, SHIGENOBU UMEKI,  
HIROSHI KAWANE and RINZO SOEJIMA

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

Fundamental and clinical studies on BRL 28500, a new injectable antibiotic formulation of ticarcillin and clavulanic acid in a 15:1 ratio, were performed and the results were as follows:

BRL 28500 showed a higher antibacterial activity than ticarcillin (TIPC) against TIPC resistant strains of *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* and *Proteus* spp., but the MICs of BRL 28500 and TIPC were similar against *P. aeruginosa*, *P. cepacia* and *Acinetobacter* spp..

In clinical studies 17 patients were treated with BRL 28500 1.6 g or 3.2 g, twice a day for 3~18 days. Clinical efficacy was assessed in 15 patients (14 with respiratory infections and 1 with chronic pyelonephritis) as excellent in 2, good in 8, fair in 1 and poor in 4. Therefore the overall efficacy rate was 66.7%.

A side effect of fever was observed in 1 patient. In laboratory findings, slight transient elevations of transaminase and Al-P were observed in 2 patients.