

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的・臨床的検討

栗村 統・野間興二・佐々木英夫
金藤英二・福原弘文・森本忠雄
国立呉病院内科

村井知也・野崎公敏
国立呉病院放射線科

井芹 晶・安達泰祐・森岡祐介
国立呉病院薬剤科

土井秀之・河野通子・下中秋子・横田和子
国立呉病院臨床検査科細菌部門

田村偉久夫
国立呉病院臨床研究部

Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) の合剤である BRL 28500 について抗菌力、臨床効果の検討を行った。

抗菌力： *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, α -*Streptococcus*, *E. coli*, *S. typhi* および他の *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. inconstans*, *P. rettgeri*, *M. morgani*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *X. maltophilia*, *A. hydrophila*, *V. parahaemolyticus*, *V. alginolyticus*, *A. calcoaceticus*, *Flavobacterium* spp., *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* 各菌種について BRL 28500, TIPC, Ampicillin (ABPC), Piperacillin (PIPC) および Sulbencillin (SBPC) の MIC を測定し、比較検討した。グラム陽性菌に対しては ABPC が最もすぐれた抗菌力を示し、BRL 28500 と TIPC の抗菌力に差はみられなかった。*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. vulgaris*, *X. maltophilia* に対しては、BRL 28500 の抗菌力は TIPC に比して明らかにすぐれ、CVA の効果が確認された。*S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri* に対しても CVA の効果がみられた。その他のグラム陰性菌に対しては BRL 28500 と TIPC の間には抗菌力に差はみられなかった。

肺炎 8 例（マイコプラズマ肺炎 4 例，急性肺炎 4 例）に投与し、著効 1 例，有効 2 例，効果不明 5 例の結果を得た。原因菌が想定出来たのは *S. aureus*, *S. pneumoniae* それぞれ 1 例ずつであったが、共に除菌された。

副作用としては 1 例で GPT 値の軽度上昇がみられた。

Clavulanic acid (CVA) は *Streptomyces clavuligerus* により産出される β -lactam 環を有する物質で、 β -lactamase に対し強い阻害作用を示す。すでに Amoxicillin (AMPC) との合剤が市販され、臨床的にもその有意性が確認された¹⁾。

今回 CVA は Ticarcillin (TIPC) と 1:15 の比率で配合されて、BRL 28500 の cord name のもとに、静脈内注射剤として開発された。

我々も BRL 28500 の供与をうけ、臨床分離株について *in vitro* の抗菌力を TIPC, Piperacillin (PIPC), Ampicillin (ABPC), Sulbencillin (SBPC) と比較検討

した。更に呼吸器感染症に対する臨床効果についても検討を加えたので、その結果について報告する。

I. 抗 菌 力

1. 材料ならびに方法

国立呉病院に保存されている臨床分離株について、化学療法学会標準法に従い最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した²⁾。培地は感受性ディスク用培地 (栄研) を使用し、血液寒天培地およびチョコレート寒天培地には 3% の羊赤血球を加えた。接種菌量は 10^8 cells/ml である。検討した菌株は下記の通りである。

グラム陽性菌： *S. aureus* 15 株, *S. epidermidis* 15 株,

Table 1 Antimicrobial activities of BRL 28500 and other penicillins against Gram positive cocci

Strain	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>S. aureus</i> 15 strains	BRL 28500							1	4	7	1	1		1
	TIPC								2	7	4		1	1
	ABPC				1	1	3	2	2	2	2	1	1	1
	PIPC						1	1	7	2	2		1	1
	SBPC								2	9	2	1		1
<i>S. epidermidis</i> 15 strains	BRL 28500							2	4	2	1	2	2	2
	TIPC							2	1	4	1		3	4
	ABPC			2	1	1	2		2	4		1	1	1
	PIPC					1	1	3	1	2	3	1		3
	SBPC								4	3	4	1	1	2
<i>E. faecalis</i> 15 strains	BRL 28500												6	9
	TIPC												4	11
	ABPC						4	10	1					
	PIPC								4	5	3	3		
	SBPC												4	11
α - <i>Streptococcus</i> 15 strains	BRL 28500				1			4	1	1		4	1	3
	TIPC				1		1	2	2	1	1	3	1	3
	ABPC	1	2	2	1		4	2		1	2			
	PIPC		1	4	1	1	3	2		1	1	1		
	SBPC					1	1	1	1	3	1	1	2	5

Inoculum size : 10^6 cells/ml

E. faecalis 15 株, α -*Streptococcus* 15 株。

グラム陰性菌 : *E. coli* 15 株, *S. typhi* 15 株, *S. typhi* 以外の *Salmonella* spp. 15 株, *Shigella* spp. 15 株, *K. pneumoniae* 15 株, *K. oxytoca* 15 株, *E. aerogenes* 15 株, *S. marcescens* 15 株, *C. freundii* 15 株, *P. vulgaris* 15 株, *P. mirabilis* 15 株, *P. inconstans* (Bergey's Manual of Determinative Bacteriology 8th edition による) 15 株, *P. rettgeri* 15 株, *M. morgani* 15 株, *P. aeruginosa* 15 株, *P. cepacia* 15 株, *X. maltophilia* 15 株, *A. hydrophila* 15 株, *V. parahaemolyticus* 15 株, *V. alginolyticus* 14 株, *A. calcoaceticus* 15 株, *Flavobacterium* spp. 15 株, *H. influenzae* 15 株, *H. parainfluenzae* 12 株, 28 菌種, 416 株である。

MIC は TIPC, ABPC, PIPC, SBPC についても同時に測定し比較検討した。

2. 結果

グラム陽性菌に対する抗菌力を Table 1 に示した。*S. aureus* に対する抗菌力は ABPC が最もすぐれ, MIC は $0.2 \mu\text{g/ml}$ から $50 \mu\text{g/ml}$ に分布した。次いで PIPC の抗菌力がすぐれ, MIC の peak は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。他の 3 剤には大差がなく, MIC の peak は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。*S. epidermidis* に対しては 5 剤とも *S.*

aureus でみられた MIC 分布と同様の pattern を示し, ABPC が最もすぐれていた。*E. faecalis* に対しては *Staphylococcus* spp. でみられた傾向が更に顕著となり, ABPC, PIPC 以外はほとんど抗菌力を示さなかった。 α -*Streptococcus* に対しても ABPC と PIPC がすぐれていた。

Enterobacteriaceae に属する菌種に対する抗菌力を Table 2, Table 3 に示した。*E. coli* に対する抗菌力は ABPC が最もすぐれ, MIC の peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり, BRL 28500, TIPC, PIPC の MIC の peak は $3.13 \mu\text{g/ml}$, SBPC の MIC の peak は $6.25 \mu\text{g/ml}$ にあった。しかし 15 株中 2 株は 5 剤に対し耐性を示し, CVA 添加の効果はみられなかった。*S. typhi* に対しても ABPC の抗菌力は最もすぐれ, MIC の peak は $0.39 \mu\text{g/ml}$ で, BRL 28500, TIPC, PIPC は 2 管劣って $1.56 \mu\text{g/ml}$, SBPC は更に 1 管劣った。同様の傾向は *S. typhi* 以外の *Salmonella* spp. に対してもみられたが, *S. typhi* と異なって 15 株中 2 株は 5 剤に対して耐性であった。*Shigella* spp. に対しては BRL 28500, ABPC, PIPC の MIC の peak は $3.13 \mu\text{g/ml}$ にあり, TIPC は 1 管劣り, SBPC は更に 1 管劣った。*K. pneumoniae* に対しては PIPC が最もすぐれた抗菌力を示し, MIC の

Table 2 Antimicrobial activities of BRL 28500 and other penicillins against Gram negative bacilli *Enterobacteriaceae* 1

Strain	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>E. coli</i> 15 strains	BRL 28500							3	9		1			2
	TIPC							1	10	1	1			2
	ABPC						1	10	2					2
	PIPC							1	11	1				2
	SBPC								1	11		1		2
<i>S. typhi</i> 15 strains	BRL 28500						1	14						
	TIPC							13	2					
	ABPC					14	1							
	PIPC							12	3					
	SBPC							4	11					
Other <i>Salmonella</i> 15 strains	BRL 28500							3	9		1			2
	TIPC							1	10	1	1			2
	ABPC						1	10	2					2
	PIPC							1	11	1				2
	SBPC								1	11		1		2
<i>Shigella</i> spp. 15 strains	BRL 28500					1		2	6	4		1	1	
	TIPC					1		2	2	8		1		1
	ABPC					1		3	5	4	1			1
	PIPC				1		3	5	5					1
	SBPC						1	1	3	3	5	1		1
<i>K. pneumoniae</i> 15 strains	BRL 28500									5	7	1	2	
	TIPC												1	14
	ABPC											2	7	6
	PIPC								1	8	4			2
	SBPC													15
<i>K. oxytoca</i> 15 strains	BRL 28500								1	5	5	1	1	2
	TIPC										1		1	13
	ABPC											4	5	6
	PIPC								1	7	4			3
	SBPC												2	13
<i>E. aerogenes</i> 15 strains	BRL 28500						1	4	5	2				3
	TIPC							4	7	1				3
	ABPC									1		3	2	9
	PIPC						1	3	7	2			1	1
	SBPC							1		7	3	1		3
<i>S. marcescens</i> 15 strains	BRL 28500									4	4	2	3	2
	TIPC									5	2			8
	ABPC										1		1	13
	PIPC							3	3	1	3	1	3	1
	SBPC									2	2			11
<i>C. freundii</i> 15 strains	BRL 28500						1	3	4	1	2			4
	TIPC						1	1	5	3	1			4
	ABPC								1	1	1	1		11
	PIPC					1		3	6	1				4
	SBPC							1	2	3	4		1	4

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Table 3 Antimicrobial activities of BRL 28500 and other penicillins against Gram negative bacilli *Enterobacteriaceae* 2

Strain	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100	
<i>P. vulgaris</i>	BRL 28500							2	1	4	5	1	1	1	
	TIPC								2		1	1	4	7	
	ABPC											1		14	
	15 strains					1	1	1	3		3	1	2	3	
	SBPC							1	1	1		4	2	6	
<i>P. mirabilis</i>	BRL 28500						9	4	1			1			
	TIPC						10	3				1		1	
	ABPC						1	12						2	
	15 strains					4	9	1						1	
	SBPC						4	9				1		1	
<i>*P. inconstans</i>	BRL 28500					2	11	1	1						
	TIPC					2	9	3					1		
	ABPC									3		7	4	1	
	15 strains				1			9	3		2				
	SBPC						7	6	1					1	
<i>P. rettgeri</i>	BRL 28500					2	5	2		2	1	1	1	1	
	TIPC					2	3	4					1	5	
	ABPC					1	1	1				5	2	6	
	15 strains					5	3	2		2				3	
	SBPC					1	6	2					1	5	
<i>M. morgani</i>	BRL 28500						3	1	2	6	2	1			
	TIPC						2	3	5	4		1			
	ABPC												1	14	
	15 strains						4	5	3	2				1	
	SBPC							1		1	2	10		1	

* According to Bergey's Manual of Determinative Bacteriology 8th Edition

Inoculum size: 10^6 cells/ml

peak は $6.25 \mu\text{g/ml}$ で、BRL 28500 は 1 管劣って MIC の peak は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。しかし ABPC, TIPC, SBPC にはほとんど抗菌力がみられず、CVA 添加により *K. pneumoniae* に対する TIPC の抗菌力は明らかに増加した。*K. oxytoca* についても *K. pneumoniae* と全く同様の傾向がみられ、CVA 添加は有意に TIPC の抗菌力を強化した。*E. aerogenes* に対する抗菌力は BRL 28500, TIPC, PIPC が強く、MIC の peak は $3.13 \mu\text{g/ml}$ にあり、SBPC がそれに次ぎ、ABPC が最も劣った。*S. marcescens* に対しては PIPC の MIC が $1.56 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ まで幅広く分布したが、5 剤中最もすぐれていた。TIPC に対し 15 株中 8 株が高度耐性株であったが、BRL 28500 に対する高度耐性株は 2 株で、CVA 添加の効果がわずかながらみとめられた。*C. freundii* に対しては BRL 28500, TIPC, PIPC がすぐれた抗菌力を示し、SBPC, ABPC の順に抗菌力は劣った。

P. vulgaris に対しては PIPC が $0.39 \mu\text{g/ml}$ から 100

$\mu\text{g/ml}$ まで幅広い MIC 分布を示したが、5 剤中最もすぐれていた。しかしながら $100 \mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以上の高度耐性株は、TIPC に 7 株、ABPC に 14 株、PIPC に 3 株、SBPC に 6 株みられたのに対し、BRL 28500 では 1 株のみで CVA 添加の影響がみられた。*P. mirabilis* に対する 5 剤の MIC の peak は $0.78 \mu\text{g/ml}$ または $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり大差はなかったが、他剤に対してみられた高度耐性株は、BRL 28500 にはみられなかった。*P. inconstans* に対しては BRL 28500, TIPC, SBPC の MIC の peak が $0.78 \mu\text{g/ml}$ にありすぐれていた。PIPC の MIC の peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ で 1 管劣った。ABPC は最も劣り MIC の peak は $25 \mu\text{g/ml}$ であった。BRL 28500 と PIPC には高度耐性株はみられなかった。*P. rettgeri* に対しては、5 剤とも MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ まで幅広く分布したが、BRL 28500, PIPC に対する高度耐性株は明らかに少かった。*M. morgani* に対しては BRL 28500, TIPC の MIC $0.78 \mu\text{g/ml}$ から $25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、他の 3 剤よりすぐれていたが、両剤

Table 4 Antimicrobial activities of BRL 28500 and other penicillins against Gram negative bacilli other than *Enterobacteriaceae*

Strain	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>P. aeruginosa</i> 15 strains	BRL 28500										4	6	1	4
	TIPC										4	6	1	4
	ABPC													15
	PIPC								6	3	3	1		2
	SBPC										1	7	3	4
<i>P. cepacia</i> 15 strains	BRL 28500													15
	TIPC													15
	ABPC													15
	PIPC											1	2	12
	SBPC											1	1	13
<i>X. maltophilia</i> 15 strains	BRL 28500								1	2	3	4	3	2
	TIPC											1	1	13
	ABPC													15
	PIPC											1	2	12
	SBPC											1	1	13
<i>A. hydrophila</i> 15 strains	BRL 28500									1		3	2	9
	TIPC									1			2	12
	ABPC												1	14
	PIPC							1	3	8	2			1
	SBPC										1			14
<i>V. parahaemolyticus</i> 15 strains	BRL 28500								1		1	2	11	13
	TIPC								1			1		13
	ABPC								1		2	3	3	6
	PIPC			1						1	1		2	10
	SBPC									1			1	13
<i>V. alginolyticus</i> 14 strains	BRL 28500										3	2	1	8
	TIPC										1		2	11
	ABPC									1	2		2	9
	PIPC							1	4			1		8
	SBPC											1	2	11
<i>A. calcoaceticus</i> 15 strains	BRL 28500									2	7	6		
	TIPC									2	2	8	3	
	ABPC										4	5	6	
	PIPC									1	4	4	6	
	SBPC										2	3	7	3
<i>Flavobacterium</i> spp. 15 strains	BRL 28500													15
	TIPC													15
	ABPC													15
	PIPC									1	1	1		12
	SBPC													15
<i>H. influenzae</i> 15 strains	BRL 28500				1	9	1	1	1					2
	TIPC				3	7	1	2	1					2
	ABPC					9	3	1	1					1
	PIPC	3	4	4	1				1					2
	SBPC					6	4	1	2					2
<i>H. parainfluenzae</i> 12 strains	BRL 28500					1	3		1	3	1			3
	TIPC				1		3		1	4			1	2
	ABPC					2	4	2		1				3
	PIPC	1		1		2	2	3	1		1			3
	SBPC					1	1	2	1	3	1			3

Inoculum size : 10^8 cells/ml

Table 5 Clinical results with BRL28500 therapy

Case No.	Sex Age	Diagnosis	Underlying disease	Daily dosis (g)	Duration (day)	Isolate	Efficacy		Adverse reaction
						Before After	Bacteriological	Clinical	
1	F 58	Mycoplasma pneumonia	None	1.6×2	13	Normal flora	Unknown	Unknown	None
2	M 61	Acute pneumonia	Pulmonary tuberculosis	3.2×2	39	Normal flora	Unknown	Unknown	GPT ↑
3	M 69	Acute pneumonia	None	1.6×2	14	<i>S. aureus</i> (-)	Eradicated	Good	None
4	F 36	Mycoplasma pneumonia	None	1.6×2	16	—————	Unknown	Unknown	None
5	M 72	Acute pneumonia	Bronchiectasis	1.6×2 3.2×2	1 15	<i>S. pneumoniae</i> (-)	Eradicated	Excellent	None
6	F 20	Mycoplasma pneumonia	Chronic hepatitis	3.2×2	15	Normal flora Normal flora	Unknown	Unknown	None
7	M 51	Mycoplasma pneumonia	None	3.2×2	15	Normal flora Normal flora	Unknown	Unknown	None
8	F 64	Acute pneumonia	Diabetes mellitus	3.2×2	19	Normal flora Normal flora	Unknown	Good	None

間に差はみられなかった。

Table 4 は検討したグラム陰性桿菌から *Enterobacteriaceae* を除いた菌種に対する抗菌力について表示したものである。*P. aeruginosa* に対しては PIPC が最もすぐれた抗菌力を示し、MIC の peak は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、過半数の 9 株が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。他の 4 剤の MIC はすべて 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、BRL 28500 と TIPC の間には差はみられなかった。*P. cepacia* に対しては 5 剤ともみるべき抗菌力はなかった。*X. maltophilia* に対しては、BRL 28500 以外の 4 剤の MIC は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高濃度域に分布したが、BRL 28500 の MIC は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ まで幅広く分布し、他剤よりも明らかにすぐれていた。*A. hydrophila* に対しては、PIPC の MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に peak があり、他の 4 剤は一部の菌株を除いてほとんど感受性はみられなかった。*V. parahaemolyticus* に対しては 5 剤とも同様の MIC 分布を示し、一部の菌株を除いて 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。*V. alginolyticus* に対しては 5 剤中 PIPC が最もすぐれ、14 株中 5 株で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。他剤の MIC はすべて 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。*A. calcoaceticus* に対しては 5 剤とも MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布したが、SBPC に 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株が 3 株みられ、他剤に比し

やや劣った。*Flavobacterium* spp. に対しては、PIPC を除き他の 4 剤にはほとんど抗菌力はみられなかった。*H. influenzae* に対しては PIPC の抗菌力が最もすぐれ、15 株中 13 株の MIC は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ から 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、2 株は高度耐性株であった。他の 4 剤の MIC は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ないし 0.39 $\mu\text{g/ml}$ から 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布したが、PIPC 同様に高度耐性株がみられた。*H. parainfluenzae* に対しても同様の傾向がみられた。

II. 臨床効果

対象は昭和 59 年 7 月より同年 12 月までに来院したマイコプラズマ肺炎 4 例を含む急性肺炎 8 例に投与した。BRL 28500 1.6 g または 3.2 g をブドウ糖加電解質液 200 ml または生理食塩液 100 ml に溶解し、30 分ないし 50 分かけて点滴静注で投与した。全症例の概要を Table 5, BRL 28500 投与前後の各種検査成績を Table 6 に示した。

症例 1 マイコプラズマ肺炎, 58 歳, 女性

感冒として治療をうけていたが、発熱が持続し咳嗽、喀痰等の症状も改善しないため 5 日目に来院した。来院時の体温 38.6°C、胸部 X 線像で左下野に肺炎陰影がみとめられた。BRL 28500, 1 回 1.6 g 1 日 2 回の投与を開始した。体温は 6 日目より正常となり、他の臨床症状も 11 日目には完全に消失した。胸部 X 線像も 13 日目

Table 6 Laboratory findings before and after the administration of BRL 28500

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^3/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. ($10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	AI-Pase (KAU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	MP CF	CA	CRP	ESR (/h)
1	Before	455	13.6	40.8	7,100	0	0	59	32	9	12	20	16	6.5	0.3	10.9	0.8	128	32	6+	68
	After	427	12.3	37.7	5,000	3	0	51	37	9	32	21	19	8.4	0.3	13.9	0.5	256	64	-	42
2	Before	408	12.3	36.7	6,700	5	0	60	29	6	42	30	36	9.4	0.4	21.4	0.8	<8	<8	3.5+	99
	After	460	13.4	39.8	5,400	6	1	36	49	8		28	41	8.4	0.4	22.7	0.9			1+	29
3	Before	459	13.8	41.1	9,900	0	0	68	24	8	15	46	71	5.1	0.8	30.6	1.7	<8	<8	6+	23
	After	448	13.5	40.0	4,800	2	0	38	54	6	28	41	53	6.2	0.9	16.0	0.9	<8	<8	-	
4	Before	498	12.4	38.4	10,700	0	1	83	9	7		12	11	4.3	0.2	11.3	0.8			3.5+	
	After	458	12.0	36.0	7,500	0	0	70	26	4	26								>2,048*	256*	-
5	Before	445	14.3	43.6	14,900	1	0	69	22	8		22	18	9.4	0.9	15.9	1.1			6+	40
	* After	436	14.0	42.6	7,600	3	0	76	13	8	27	30	35	10.0	0.6	16.6	0.8		<8	2.5+	
6	Before											117	112	9.6	0.9	13.1	0.9	18	16	0.5+	14
	After	402	14.7	41.6	6,400	3	2	29	50	12	43	146	222	10.5	0.6	11.4	0.6	2,048	512	-	51
7	Before	502	15.6	45.4	9,100	3	0	58	24	12	31	49	39	14.8	0.5	11.1	0.8	128	8	1.5+	
	After	509	15.6	46.2	7,300	1	0	55	38	5	38	35	48	12.8	0.6	11.4	0.6	2,048	8	-	
8	Before	465	13.6	40.6	16,800	0	0	84	15	1	30	12	5	11.1	0.6	14.0	0.9	<8	<8	2.5+	64
	After	457	13.3	39.8	7,000	0	0	35	58	8	24	14	8	7.7	0.8	13.2	1.1	<8	<8	-	11

* : During administration

に正常化した。喀痰からは常在菌のみが分離され、マイコプラズマ関連抗体価の上昇がみられたのでマイコプラズマ肺炎と診定した。臨床効果は不明とした。BRL 28500 の投与は 13 日間で終了した。副作用はみとめられなかった。

症例 2 急性肺炎, 61 歳, 男性

肺結核加療中に倦怠感が強度となり、右下野に肺炎陰影を検出、急性肺炎と診定し AMPC 1 日 1.0g、4 日間投与したが軽快せず、BRL 28500、1 回 3.2g 1 日 2 回投与にきりかえた。喀痰からは常在菌が分離されたのみである。BRL 28500 投与後も微熱がつづき、1 週後の胸部 X 線像も悪化した。14 日目より Streptomycin 1 日 1.0g 筋注で BRL 28500 と併行して投与した。併用後は良好に経過した。BRL 28500 の投与は 39 日間に及んだ。この症例は、基礎にある肺結核の増悪も十分に考えられ、本剤の投与対象として不適當であった可能性がたついため、BRL 28500 の効果については不明とした。投与中に GPT 値の軽度上昇がみられたが、BRL 28500 投与終了後 Streptomycin 投与継続中にもかかわらず正常化した。BRL 28500 投与との関係を否定することは出来ない。

症例 3 急性肺炎, 69 歳, 男性

全身倦怠、発熱、咳嗽等で外来を受診した。胸部 X 線像で右下野に肺炎陰影がみとめられたため、同日より BRL 28500、1 回 1.6g 1 日 2 回の投与を開始した。喀痰より *S. aureus* が分離され起炎菌と考えられた。BRL 28500 投与翌日より体温は正常となり、その他の臨床症状も 4 日目には消失した。胸部 X 線像も 1 週目には著明に改善され、2 週後には正常化した。BRL 28500 の投与は 14 日間で終了した。投与前より GOT、GPT 値の軽度上昇がみられたが、投与中、投与後も同程度の異常がつついたことから、BRL 28500 投与の影響はなかったものと考えられる。有効と判定した。副作用はみられなかった。

症例 4 マイコプラズマ肺炎, 36 歳, 女性

38.0°C 程度の発熱があり近医で加療したが咳嗽、喀痰量の改善がみられず、解熱しないため 10 日目に来院した。来院時の体温は 38.7°C、胸部 X 線像で右下野に肺炎陰影がみとめられたため BRL 28500、1 回 1.6g 1 日 2 回の投与を開始した。投与開始前の喀痰中の細菌の検索は行われなかった。投与後 4 日目より体温はほぼ正常となり、7 日目より咳嗽、喀痰の咯出もほとんどみられなくなった。胸部 X 線像も臨床経過に併行して改善された。16 日間で投与を終了した。血清学的にマイコプラズマ肺炎と診定した。臨床効果は不明とした。副作用はみられなかった。

症例 5 急性肺炎, 72 歳, 男性

微熱、咳嗽で発症し、2 日後に 40.0°C の発熱と呼吸困難が出現したため来院した。来院時胸部 X 線像にて右下野に肺炎陰影がみとめられたため BRL 28500、1 回 1.6g 1 日 2 回、翌日より 1 回 3.2g 1 日 2 回の投与を行った。投与前の喀痰からは *S. pneumoniae* が検出された。3 日後には体温は正常化し、呼吸困難もほとんど消失するとともに、他の臨床症状も急速に改善された。1 週間後喀痰中の *S. pneumoniae* は消失した。16 日間で BRL 28500 の投与を終了した。著効と判定した。副作用はみられなかった。

症例 6 マイコプラズマ肺炎, 20 歳, 女性

39.0°C の発熱のため来院、肺炎との診断で AMPC 1 日 1.5g の投与をうけたが軽快しないため、4 日後より BRL 28500 の投与にきりかえた。投与量は 1 回 3.2g 1 日 2 回である。投与前の喀痰からは原因菌は検出出来なかった。体温は 10 日目には正常化した。8 日目の胸部 X 線像はむしろ増悪し、その後正常化に向った。投与は 15 日間で終了した。経過中マイコプラズマ関連抗体価の著明な上昇をみたため、マイコプラズマ肺炎と診定した。臨床効果は不明とした。経過中に GOT 値、GPT 値の変動がみられたが、基礎にある慢性肝炎によるものと考え、副作用はなかったものと判定した。

症例 7 マイコプラズマ肺炎, 51 歳, 男性

悪寒、咳嗽、喀痰、嗄声をともなう 39.0°C の発熱があった。家庭で経過を観察したが軽快しないため、6 日目に来院した。胸部 X 線像にて右下野に肺炎陰影がみられたため、急性肺炎として BRL 28500、1 回 3.2g 1 日 2 回の投与を開始した。投与翌日には体温は正常となり、11 日後の胸部 X 線像も正常化した。BRL 28500 の投与は 15 日間で終了した。経過中にマイコプラズマ関連抗体価の著明な上昇がみられたため、マイコプラズマ肺炎と診定した。臨床効果は不明とした。副作用はみられなかった。

症例 8 急性肺炎, 64 歳, 女性

糖尿病加療中に咳嗽、喀痰出現し、37.5°C 程度の微熱をみるようになった。胸部 X 線像にて右下野に肺炎陰影をみとめたため Norfloxacin (NFLX)、Minocyclin (MINO) の投与を行ったが軽快せず、BRL 28500、1 回 3.2g 1 日 2 回の投与にきりかえた。喀痰からは常在菌が検出されたのみである。BRL 28500 投与後は胸部 X 線像、臨床症状ともに順調に推移し、12 日目にはほぼ正常となった。19 日間で投与を終了した。有効と判定した。副作用はみられなかった。

III. 考 按

β -lactamase 阻害剤である CVA は AMPC との合剤

Fig. 1 MIC distribution of BRL 28500 and other PCs against *S. aureus*

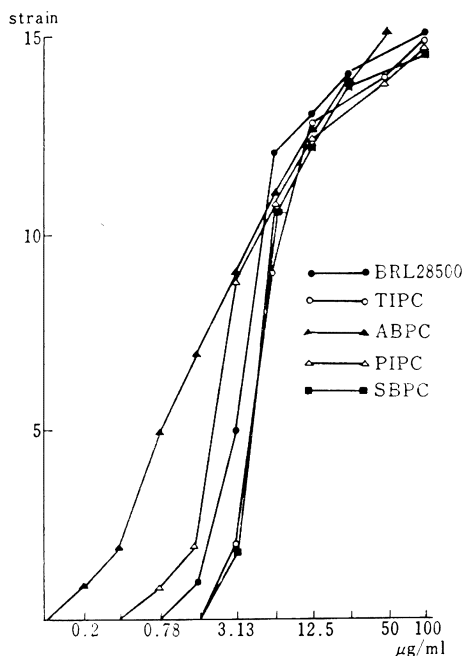
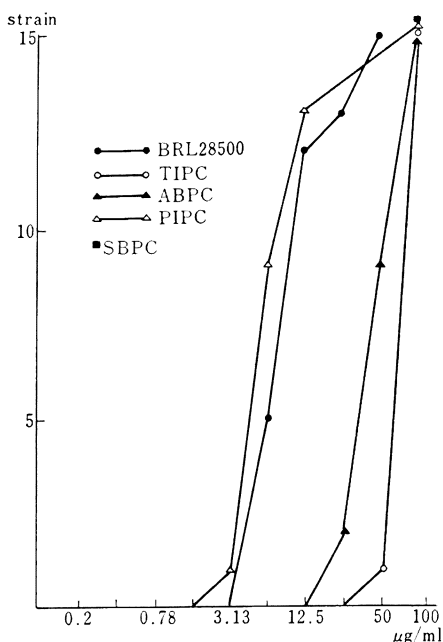


Fig. 2 MIC distribution of BRL 28500 and other PCs against *K. pneumoniae*



として市販され、その臨床上的有用性についてはすでに確認されている。したがって CVA と TIPC の合剤である BRL 28500 についてもその臨床的有用性はあらかじ

めある程度想定出来る。我々は臨床分離保存株 416 株について BRL 28500 の試験管内抗菌力を TIPC, ABPC, PIPC, SBPC と比較し、CVA 添加の効果について検討した。グラム陽性菌は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, α -*Streptococcus* について検討した。*S. aureus* に対する MIC を Table 1 に示したが、そのまま累積曲線にしたのが Fig. 1 である。ABPC が最もすぐれて、他の 4 剤に大差がなく、TIPC と BRL 28500 との間にも 1 管程度の差しかみられない。他の 3 菌種でも TIPC と BRL 28500 との間にはさほど大きな抗菌力の差はみられず、CVA 添加の効果は顕著ではなかった。

グラム陰性菌については *Enterobacteriaceae* 14 菌種をはじめとして、24 菌種について検討した。*K. pneumoniae* に対する MIC を Table 2 に示したが、累積曲線として Fig. 2 に示した。BRL 28500 は PIPC とほぼ同程度の抗菌力を示し、他の 3 剤と明らかに差がみられる。しかも他剤にみられる耐性株が少なく、CVA 添加の効果が出たものと考えてよいであろう。このような傾向は *K. oxytoca*, *P. vulgaris*, *X. maltophilia* でもみられた。とくに *X. maltophilia* では BRL 28500 のみが評価可能な抗菌力を示した。この他、*S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri* では BRL 28500 は他剤に比し高度耐性株が少なく、CVA 添加の効果を想像させる。その他の菌種に対しては BRL 28500 と TIPC の抗菌力の間には大差はなかった。我々の得た結果からは、CVA 添加は一部の菌種をのぞいて、著しく TIPC の抗菌力を増強するものではなかった。しかしながら *X. maltophilia* で PIPC をのぞく抗菌力をみせた事実は、将来難治性のいわゆる日和見感染等の治療で充分効果が期待出来る抗生剤ではなからうか。

臨床効果は 8 例について検討した。3 例で有効以上の結果が得られた。判定不能例 5 例中 1 例は基礎疾患として肺結核があり、Streptomycin の併用で軽快したことから、肺結核であった可能性が極めて強く、また他の 4 例はすべてマイコプラズマ肺炎であった。細菌性肺炎で原因菌が想定出来たのは *S. aureus*, *S. pneumoniae* がそれぞれ 1 例ずつで、共に除菌された。副作用としては 1 例で GPT 値の軽度上昇がみられた。少数例ではあるが *in vitro* の抗菌力に比し臨床的には有効性がより高い感を受ける。副作用も少なく、興味深い抗生剤と言えよう。

文 献

- 1) 三木文雄, 他: 慢性気道感染症に対する BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) と Amoxicillin の薬効比較試験成績。Chemotherapy 31 (S-2): 1~43, 1983
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23: 1~2, 1975

STUDIES ON THE ANTIMICROBIAL ACTIVITIES AND CLINICAL EFFECTS OF BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)

OSAMU KURIMURA, KOJI NOMA, HIDEO SASAKI, EIJI KANETO,

HIROFUMI FUKUHARA and TADAO MORIMOTO

Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

TOMOYA MURAI and KIMITOSHI NOZAKI

Department of Radiology, Kure National Hospital

AKIRA IZERI, KYOSUKE ADACHI and YUSUKE MORIOKA

Department of Pharmacy, Kure National Hospital

HIDEYUKI DOI, MICHIKO KOONO, AKIKO SHIMONAKA and KAZUKO YOKOTA

Department of Bacteriology, Kure National Hospital

IKUO TAMURA

Institute of Clinical Research, Kure National Hospital

The antimicrobial activities of BRL 28500, mixture of ticarcillin (TIPC) and clavulanic acid (CVA), were examined against the stock strains of clinical isolate using the plate dilution method with the inoculum size of 10^8 cells/ml. And the activities of BRL 28500 were compared with that of TIPC, ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC) and sulbenicillin (SBPC).

Against Gram positive cocci, such as *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* and α -*Streptococcus*, ABPC showed the strongest antimicrobial activity, and the activities of BRL 28500 were almost the same as that of TIPC.

Antimicrobial activities of BRL 28500 were obviously superior to that of TIPC against *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. vulgaris* and *X. maltophilia*. Against *S. marcescens*, *P. mirabilis* and *P. rettgeri* also observed additive effect of CVA to TIPC. Against the remaining Gram negative bacilli, such as *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. aerogenes*, *C. freundii*, *P. mirabilis*, *P. inconstans*, *M. morgani*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *A. hydrophila*, *V. parahaemolyticus*, *V. alginolyticus*, *A. calcoaceticus*, *Flavobacterium* spp., *H. influenzae* and *H. parainfluenzae*, the activities of BRL 28500 were about the same as TIPC.

Clinical evaluation was carried out 8 cases of respiratory tract infection, containing 4 cases of mycoplasma pneumonia. Excellent responses in one case, good in 2 cases and unevaluable in 5 cases were observed. *S. aureus* and *S. pneumoniae* was isolated in each one case as the causative agent, and the cocci were eradicated after the treatment with BRL 28500.

Laboratory abnormality was observed in one case consisting of slight elevation of serum GPT value.