

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) に関する基礎的・臨床的検討

滝井昌英・桑原健介・重岡秀信

福岡大学医学部第2内科

村上紀之

福岡大学病院中央検査部

BRL 28500 の *in vitro* 抗菌力および臨床効果を検討した。

本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) は, *S. aureus* (25 株) で 0.78 より 25 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* (26 株) で 0.39 より 100 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* (26 株) で 1.56 より 100 $\mu\text{g/ml}$, *B. catarrhalis* (38 株) では 0.39 以下に分布し, TIPC に比し, *B. catarrhalis* における MIC の低下が注目された。*P. aeruginosa* (27 株) では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し, TIPC のそれと変動はなかった。

臨床的には, 尿路感染症 3 例は全例有効, 呼吸器感染症では, 膿胸, 急性気管炎, 慢性気道感染症各 1 例が有効で, 慢性気道感染症 2 例はやや有効または無効であり, 蜂窩織炎 1 例は無効で, 有効率は 66.7% であった。なお, 肺炎 2 例はいずれも *M. pneumoniae* が検出され, 他に有意菌を認めなかったので効果判定より除外した。

起炎菌として検出された 7 株のうち, 消失したものは *E. coli* 2 株, *P. vulgaris*, *S. intermedius* 各 1 株, 存続したものは *S. aureus*, *P. aeruginosa* 各 1 株, *K. oxytoca* が他菌へ菌交代した。

副作用, 臨床検査値の異常は認めなかった。

β -ラクタマーゼ阻害剤であるクラバン酸 (CVA) はすでにアモキシシリンとの合剤として, 臨床に供されているが, 今回, 同剤とチカルシリン (TIPC) との合剤である BRL 28500 が開発され, 細菌学的, 臨床的検討の機会を得たので, その成績を報告する。

I. 材料と方法

1) 抗菌力

昭和 59 年 9 月に福岡大学病院中央検査部で検出した臨床分離菌株のうち, *Staphylococcus aureus* 25 株, *Escherichia coli* 26 株, *Klebsiella pneumoniae* 26 株, *Pseudomonas aeruginosa* 27 株, 同部で昭和 56 年以来保存していた *Branhamella catarrhalis* 38 株について BRL 28500, TIPC の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。臨床分離菌株は, 同定後, 速やかに -70°C にて凍結保存した。

MIC 測定は日本化学療法学会標準法に従った。すなわち, 増殖培地は前 4 菌種では Mueller-Hinton broth (Difco), *B. catarrhalis* は brain heart infusion broth (BBL) を用い, 37°C 1 夜培養後, 10^6 cfu/ml を接種した。測定培地は Mueller-Hinton 寒天培地 (Difco) を用いた。

なお, *P. aeruginosa* 以外の 4 菌種ではニトロセフィン・ディスク (BBL) を用いて, β -ラクタマーゼ産生の有無をみた。

2) 対象と投与方法

昭和 59 年 7 月より同年 10 月の 4 カ月間に, 福岡大学病院第 2 内科及びその関連施設において入院治療した患者のうち, 尿路感染症 (UTI) 3 例, 蜂窩織炎 1 例, 呼吸器感染症 (RTI) 7 例の合計 11 例に BRL 28500 を投与した。

患者の性別は, 男 2 名, 女 9 名, 年齢は, 24 歳より 87 歳で, 70 歳以上の高齢者は 8 名, 72.7% を占めていた。UTI 3 例中 1 例, RTI 7 例中 6 例, 合計 11 例中 7 例に基礎疾患を認め, その内訳は脳梗塞 2 例, 慢性閉塞性肺疾患 3 例, 糖尿病 1 例, 心不全 1 例であった。

本剤の投与量は, UTI 2 例で 1 日量 3.2 g, 他の 9 例は 1 日量 6.4 g を 2 回に分けて点滴静注した。投与期間は 3 日より 15 日間であった。

3) 臨床効果判定

尿路感染症は UTI 薬効評価基準¹⁾に準じて判定した。呼吸器感染症, 蜂窩織炎では, 発熱その他の臨床症状, 炎症反応, 胸部レ線所見, 起炎菌の推移などより, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階で評価したが, 著効例はなかった。

あわせて, 副作用, 臨床検査値の異常についても検討した。

II. 成績

1) 抗菌力

S. aureus 25 株に対する BRL 28500 の MIC は 0.78 より 25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak 値は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig.1)。これは TIPC より 1 ないし 2 管、低い値であった。

E. coli 26 株に対する本剤の MIC は 0.39 より 100 $\mu\text{g/ml}$ と広く分布していたが、その peak 値は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、TIPC 耐性株での MIC 値の低下が著明であった (Fig.2)。

K. pneumoniae 26 株の MIC は Fig.3 に示すごとく、1.56 より 100 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。TIPC の MIC は全株 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布していたのくらべ、本剤では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性株は全体の 73.1% であった。

B. catarrhalis 38 株に対して、TIPC の MIC は全株 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下にあったが、BRL 28500 ではさらに著明な低下を示し、全株 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。(Fig.4)。

Fig.1 Sensitivity distribution of isolated *S. aureus*, 25 strains (10^8 cells/ml)

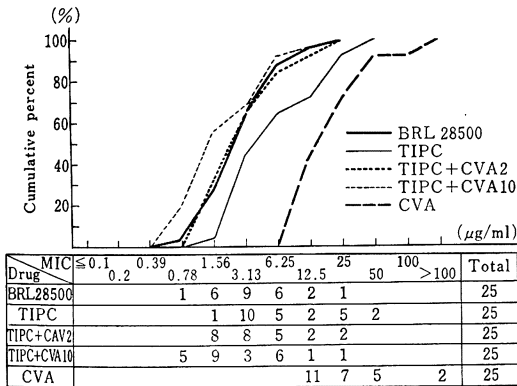
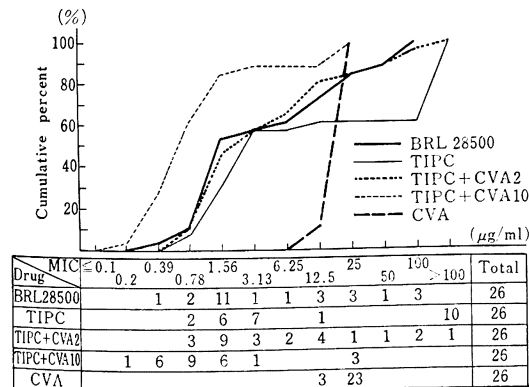


Fig.2 Sensitivity distribution of isolated *E. coli*, 26 strains (10^8 cells/ml)



一方、*P. aeruginosa* 27 株では Fig.5 に示すごとく、TIPC、BRL 28500 間に MIC 値の変動は認めず、全株 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

Fig.3 Sensitivity distribution of isolated *K. pneumoniae*, 26 strains (10^8 cells/ml)

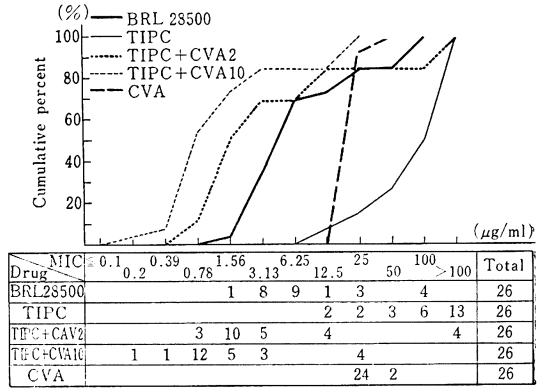


Fig.4 Sensitivity distribution of isolated *B. catarrhalis*, 38 strains (10^6 cells/ml)

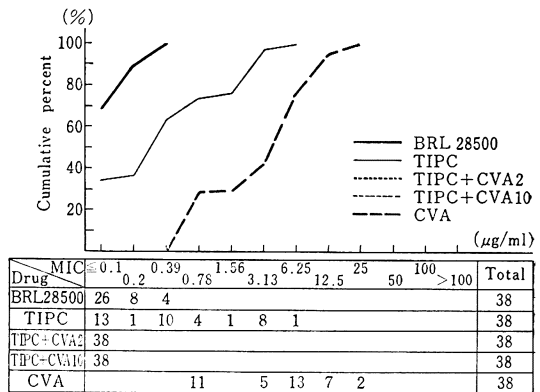


Fig.5 Sensitivity distribution of isolated *P. aeruginosa*, 27 strains (10^6 cells/ml)

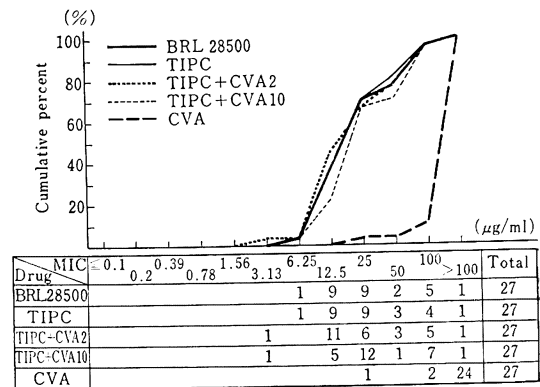


Fig. 6 MIC correlogram between TIPC and BRL 28500 against β -lactamase producing *S. aureus* (18)

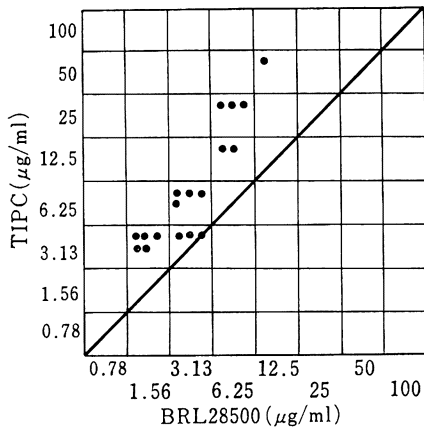


Fig. 7 MIC correlogram between TIPC and BRL 28500 against β -lactamase producing *E. coli* (23)

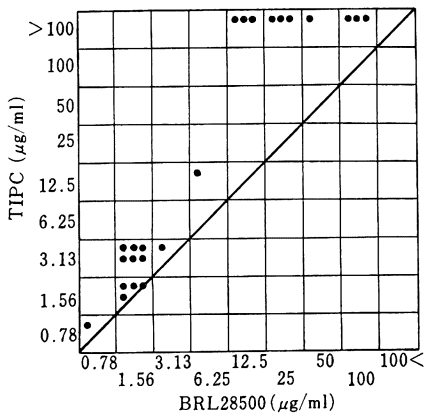


Fig. 8 MIC correlogram between TIPC and BRL 28500 against β -lactamase producing *K. pneumoniae* (9)

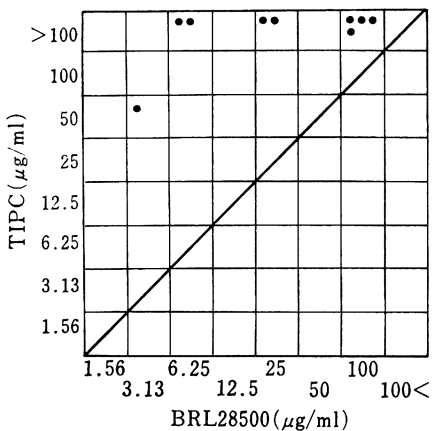
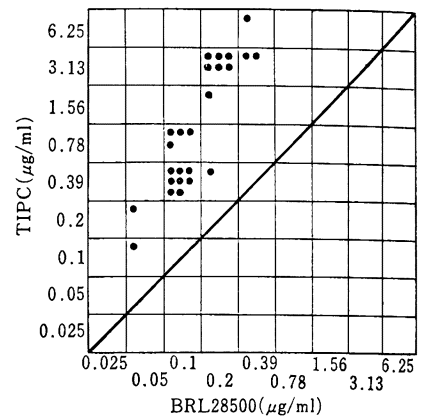


Fig. 9 MIC correlogram between TIPC and BRL 28500 against β -lactamase producing *B. catarrhalis* (25)



S. aureus, *E. coli*, *K. pneumoniae* および *B. catarrhalis* のニトロセフィン法による β -ラクタマーゼ産生株はそれぞれ 18(72.0%), 23(88.5%), 9(34.5%), 25(66.0%) 株であったが、これら β -ラクタマーゼ産生株について TIPC と本剤の MIC 値の相関をみた。

S. aureus では、18 株のうち 15 株で TIPC に比し、1 ないし 2 管の MIC の低下を認めた (Fig. 6)。*E. coli* 23 株では、17 株で 1 ないし 3 管の MIC 低下をみ、とくに TIPC 高度耐性株での MIC 低下が著明であった (Fig. 7)。*K. pneumoniae* は誘導を試みなかったため、 β -ラクタマーゼ産生株はわずか 9 株にすぎなかったが、うち 3 株が感受性域 (12.5 μ g/ml 以下) まで MIC の低下をみた (Fig. 8)。*B. catarrhalis* 25 株では、TIPC に比し 1 ないし 4 管の MIC 低下を認め、TIPC では最高 6.25 μ g/ml であった MIC が、本剤では 0.39 μ g/ml 以下と著明な低下を示した (Fig. 9)。

2) 臨床成績

尿路感染症 3 例、蜂窩織炎 1 例、呼吸器感染症 7 例の合計 11 例に本剤を投与した。その内訳を Table 1 に示す。

尿路感染症 3 例の起炎菌は、*E. coli* 2 例、*Proteus vulgaris* 1 例で、前者ではそれぞれ本剤 1 日 3.2 g の 7 日、15 日の投与で有効、後者では 1 日 6.4 g の 5 日間投与で有効であり、3 例とも起炎菌の消失をみた。

症例 4 は両臀部の膿瘍形成をみた *S. aureus* による蜂窩織炎で、minocycline (MINO) 1 日 200 mg の点滴静注が無効のため、本剤 1 日 6.4 g の投与に変更したが、下熱傾向なく 3 日間の投薬で無効と判定した。

呼吸器感染症 7 例の内訳は、膿胸 1 例、肺炎 2 例、急性気管支炎 1 例、慢性気道感染症 3 例 (慢性気管支炎、

Table 1 Clinical results on BRL 28500

No. Name	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Dose (g×times×days) Route	Isolated organisms		MIC (µg/ml, 10 ⁶) or disk			β-lactamase producing	Effect		Side effect	Antibiotics given before (Clinical effect)
				Before	After	BRL 28500	TIPC	TIPC+CVA 2		Clinical	Bacteriological		
1 M.H.	64 F	UTI MS, Cerebral infection	1.6×2×7 D.I.	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	3.13	3.13	1.56	(-)	Good	Eradicated	(-)	(-)
2 C.S.	71 F	Acute pyelonephritis (-)	1.6×2×15 I.V.	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	(-)	(-)			Good	Eradicated	(-)	(-)
3 K.O.	87 F	Chronic pyelonephritis (-)	3.2×2×5 D.I.	<i>P. vulgaris</i>	<i>P. vulgaris</i>					Good	Eradicated	(-)	(-)
4 H.M.	71 F	Cellulitis (-)	3.2×2×3 D.I.	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	25	50	25	(+)	Poor	Persisted	(-)	MINO (Poor)
5 F.T.	75 F	Acute bronchitis Lung fibrosis	3.2×2×7 D.I.	N.F.	N.F.					Good	Unknown	(-)	(-)
6 M.N.	74 F	Pneumonia Pacemaker implantation	3.2×2×9 D.I.	<i>H. parainfluenzae</i> <i>M. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>					Unevaluated	Unknown	(-)	BAPC (Unevaluated)
7 S.N.	77 F	Chronic bronchitis Cerebral infarction	3.2×2×5 D.I.	<i>K. oxyloca</i>	<i>K. oxyloca</i>	6.25	200	3.13	(+)	Fair	Replaced	(-)	ABPC (Poor)
8 N.O.	76 F	Chronic bronchitis Bronchiectasis	3.2×2×9 D.I.	<i>S. epidermidis</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. marcescens</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	1.56	1.56	0.78	(-)	Poor	Persisted	(-)	(-)
9 K.M.	80 F	Chronic bronchitis Bronchial asthma	3.2×2×14 D.I.	N.F.	N.F.					Good	Unknown	(-)	(-)
10 M.T.	48 M	Pyothorax DM	3.2×2×14 D.I.	<i>S. intermedius</i>	<i>S. intermedius</i>	(#)	(#)			Good	Eradicated	(-)	(-)
11 Y.A.	24 M	Pneumonia (-)	3.2×2×7 D.I.	<i>M. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>					Unevaluated	Unknown	(-)	MINO, CEZ (Unevaluated, Side effect)

UTI : Urinary tract infection MS : Mitral stenosis DM : Diabetes mellitus

Table 2 Laboratory findings on BRL 28500

No.	Before After	RBC (10 ³ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Ht (%)	GOT (K.U.)	GPT (K.U.)	Al-P (K.U.)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	379	12,000	34.5	25	17	11.1	22	1.1
	A	408	11,500	39.4	33	15	8.1	30	1.3
2	B	401	9,400	37.0	35	11	7.0	14	1.1
	A	525	8,100	48.2	31	14	6.5	11	1.1
3	B		9,500		11	13	4.3	17	0.8
	A	311	10,700	26.0	11	14	4.6	14	0.7
4	B	273	9,600	27.2	15	7	5.2	15	1.0
	A	275	10,100	27.2	10	4	4.8	6	0.8
5	B	473	7,300	45.6	30	18	8.4	9	0.5
	A	385	4,100	37.6	21	7	9.3	11	0.8
6	B	398	7,700	39.3	42	24	10.4	11	1.0
	A	359	5,900	36.0	20	19	7.7	20	0.8
7	B	373	8,200	36.4	15	8	7.7	20	1.0
	A	362	5,900	35.7	17	8	7.1	18	0.8
8	B	255	3,400	25.5	101	151	11.8	6	0.4
	A	335	5,000	33.5	41	36	11.0	3	0.6
9	B	388	7,700	39.2	10	13			
	A	395	4,200	39.4	18	21	6.4	23	1.1
10	B	384	9,500	35.2	72	42	26.3	7	0.7
	A	378	7,700	35.1	33	29	21.4	8	0.8
11	B	514	6,300	48.2	59	120	5.7	18	0.9
	A	468	5,400	42.1	28	75	6.7	18	0.9

気管支拡張症、気管支喘息各1例)であった。起炎菌は、膿胸は *Streptococcus intermedius*、肺炎は2例とも *M. pneumoniae*、慢性気道感染症2例で *K. oxytoca*、*P. aeruginosa* であり、他の2例は不明であった。膿胸は本剤14日間の投与で完治し有効であった。肺炎の2例は *M. pneumoniae* 以外に有意菌が検出されなかったため、臨床的には有効であったが、効果判定より除外した。急性気管支炎は7日間の投薬で有効、慢性気道感染症3例では、起炎菌不明例が有効、検出菌の MIC は *K. oxytoca* 6.25 µg/ml、*P. aeruginosa* 1.56 µg/ml といずれも感受性菌と思われたが、前者でやや有効、後者は無効であった。呼吸器感染症全体では、有効3例、やや有効1例、無効1例、判定不能2例であった。

総合すると、有効6例、やや有効1例、無効2例、判定不能2例で、有効率は66.7%であった。

3) 副作用および臨床検査値異常

発疹、消化器症状などの副作用は出現せず、投薬前後の臨床検査値も Table 2 のごとく変動はなかった。

III. 考 案

TIPC に R プラスミド伝達性のペニシリナーゼ阻害

剤である CVA を配した BRL 28500 は、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*S. aureus* などの TIPC 耐性菌に対して著明な MIC の低下があると報告されている^{2,3)}。

今回、*in vitro* での本剤の抗菌力を検討したのは、*S. aureus* 25 株、*E. coli* 26 株、*K. pneumoniae* 26 株、*B. catarrhalis*、38 株、*P. aeruginosa* 27 株の5菌種であったが、TIPC に比し本剤の MIC が著明に低下したのは、*K. pneumoniae* および *B. catarrhalis* の2菌種のみであった。*P. aeruginosa* では本剤と TIPC の MIC に変動はなく、本菌の TIPC に対する耐性機構は β-ラクタマーゼの関与が少ないものと思われた。

前4菌種のニトロセフィン・ディスク法での β-ラクタマーゼ陽性菌について、本剤と TIPC との MIC 値の変動をみると、*S. aureus*、*E. coli*、*K. pneumoniae* の3菌種では、TIPC の MIC が 25 µg/ml 以上を示す高度耐性菌株において、CVA 添加により MIC 2 管以上の低下を示すものが多くみられたが、なお BRL 28500 に対し 25 µg/ml 以上の MIC を示す菌株が *E. coli* で 23 株中 7 株、*K. pneumoniae* で 9 株中 6 株認められた。*S. aureus* では全株 12.5 µg/ml を示したものの、これら3

菌種では期待されたほどの MIC の低下はなかった。これらの結果は全国集計⁴⁾と大差はなかった。

しかし、近年、呼吸器感染菌として注目されかつ β -ラクタマーゼ産生菌の比率が大きい *B. catarrhalis* では、 β -ラクタマーゼ産生菌 25 株すべての MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下と著明な低下をみ、今後本菌による呼吸器感染症での有用性が期待される。

11 症例に対する BRL 28500 の臨床成績は、総合すると、有効 6 例、やや有効 1 例、無効 2 例、効果判定不能 2 例で有効率は 66.7% であった。うち、有効率の高かったものは尿路感染症で、3 例全例が有効であった。これは 3 例とも尿流異常をきたす尿路系の異常が存在しなかったことによるものであろう。呼吸器感染症では、肺炎の 2 例はいずれも *M. pneumoniae* が検出され、他に有意菌が検出されなかったため効果判定より除外し、膿胸、急性気管支炎各 1 例、慢性気道感染症 3 例の合計 6 例での結果であるが、有効例は膿胸、急性気管支炎、慢性気道感染症の各 1 例であり、慢性気道感染症での有効例が少なかった。うち、症例 7 にみるごとく、 β -ラクタマーゼ陽性の *K. oxytoca* が検出され、本剤の MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であったが、臨床的にやや有効、菌交代をみた症例もあり、基礎疾患が難治要因を導いたと思わ

れるものも含まれていた。また、腎部蜂窩織炎も深部に膿瘍を形成しており、外科的感染症に含まれる疾患であった。

今回の対象症例に *B. catarrhalis* 感染症は存在しなかったが、*in vitro* の成績より本剤の有効性が期待されるので、今後機会があれば検討する予定である。

なお、副作用や臨床検査値の異常は発現せず、本剤は安全な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準第 2 報. *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 2) 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
- 3) HUNTER, P. A.; K. COLEMAN, J. FISHER, & D. TAYLOR: *In vitro* synergistic properties of clavulanic acid, with ampicillin, amoxycillin and ticarcillin. *J. Antimicrob. Chemother.* 6: 455~470, 1980
- 4) 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

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

MASAHIDE TAKII, KENSUKE KUWAHARA and HIDENOBU SHIGEOKA

Second Department of Internal Medicine, Fukuoka University School of Medicine

NORIYUKI MURAKAMI

Central laboratory of Fukuoka University Hospital

The antimicrobial activity against clinical isolates and the clinical efficacy of BRL 28500, a formulation of ticarcillin with clavulanic acid, were studied.

Minimal inhibitory concentrations of BRL 28500 against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* (25 strains), *Escherichia coli* (26 strains), *Klebsiella pneumoniae* (26 strains), *Branhamella catarrhalis* (38 strains) and *Pseudomonas aeruginosa* (27 strains) were 0.78~25 µg/ml, 0.39~100 µg/ml, 1.56~100 µg/ml, 0.39 µg/ml or less and 6.25 µg/ml or more, respectively. These data indicated that BRL 28500 had a markedly more potent antibacterial activity than ticarcillin against *B. catarrhalis*, slightly more activity against *S. aureus*, *E. coli* and *K. pneumoniae* and the same activity against *P. aeruginosa*.

In clinical studies, BRL 28500 was administered intravenously at daily doses of 3.2 or 6.4 g, to 3 patients with urinary tract infections, 1 with cellulitis and 7 with various respiratory tract infections, including 2 with pneumonia, 1 with acute bronchitis, 1 with pyothorax and 3 with acute exacerbation of chronic RTI.

In the 9 cases in which the clinical effect could be assessed, overall clinical efficacy was good in 6, fair in 1 and poor in 2 cases. The efficacy rate was thus 66.7%.

Organisms isolated from urine were *E. coli* (2) and *Proteus vulgaris* (1), from pus *S. aureus*, from pleural effusion *Streptococcus intermedius*, and from sputa *K. oxytoca* (1) and *P. aeruginosa* (1). *Mycoplasma pneumoniae* alone was isolated from the sputa of both cases with pneumonia and these were considered unevaluable for clinical effect. *E. coli*, *P. vulgaris*, *S. intermedius* and *K. oxytoca* were eradicated by treatment with BRL 28500 whereas *S. aureus* and *P. aeruginosa* persisted.

No side effects or abnormal laboratory data were observed.