

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

矢野 敬文・市川洋一郎・加地 正郎

久留米大学医学部第一内科学教室

Clavulanic acid と Ticarcillin の合剤である新しい抗生剤 BRL 28500 を、呼吸器感染症の 7 症例に投与し、臨床的検討を行った。投与方法は、本剤 1 日 6.4 g 分 2 を点滴静注し、投与期間は 7~12 日間であった。臨床的效果は、著効 2 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 2 例で臨床的效果は、57.1% (4/7) であった。また、本剤投与によると思われる副作用、臨床検査値の異常は、認められなかった。

BRL 28500 は、英国のビーチャム社が開発した β -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) の配合剤 (配合比 1:15) で TIPC 耐性菌に対して、その有効性が期待される¹⁾。

私どもは、本剤を呼吸器感染症 7 例に投与し、その臨床効果、副作用について検討を加えたので報告する。

I. 対象例および投与方法

対象症例は昭和 59 年 10 月から昭和 61 年 1 月までの当科に入院した肺炎患者 7 名 (男 5 名、女 2 名、平均年齢 48.7 歳) である。その基礎疾患の内訳は、肺癌 2 例、気管支拡張症 1 例、喉頭癌・気管支拡張症 1 例、急性白血病 1 例、悪性リンパ腫 1 例、糖尿病・肝硬変 1 例であった。

投与方法は、この 7 例のすべてに 1 回 3.2 g を生理食塩液 100 ml に溶解し 1 日 2 回 (6.4 g) の点滴静注 (30~60 分) を行った。

臨床的效果判定は、臨床症状および臨床検査所見の改善を基準として、本剤投与にて速やかに改善し、投与終了後も再燃をみなかったものを著効 (Excellent)、明らかに改善をみたものを有効 (Good)、改善傾向をみたものをやや有効 (Fair)、改善がみられなかったものを無効 (Poor) とし、臨床効果を判定した。

また、本剤投与前後の起炎菌の消長により細菌学的効果を判定し、本剤による副作用の検討目的として自覚症状、末梢血液検査、肝・腎機能検査などを行った。

II. 成績

対象症例 7 例の本剤の臨床効果、細菌学的効果および副作用の有無を Table 1 に、本剤投与前後の臨床検査成績を Table 2 に示した。

臨床効果は、著効 2 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 2 例で、臨床効果は、57.1% (4/7) であった。

細菌学的には本剤投与前に起炎菌を分離した 4 例について検討できたが、本剤投与により *K. oxytoca* 1 株、

K. pneumoniae 1 株、*S. pneumoniae* 1 株が消失し、*P. aeruginosa*→*S. aureus* への菌交代を呈したものが 1 例あった。

以下、個々の症例の臨床経過の概要を記載する。

症例 1 75 歳、男、肺癌

数年前より脳卒中後遺症にて近医入院中であったが、当科入院前 1 カ月頃より発熱、咳、痰などの症状が出現し、当科に入院した。右下肺野に肺癌病巣と思われる腫瘤影の末梢に肺炎像を認め、喀痰より *K. oxytoca* を分離した。BRL 28500 の投与を開始し、投与 2 日後より症状が軽快し、投与 9 日後には、胸部 X 線所見の改善とともに症状の改善を認めた。

症例 2 54 歳、女、気管支拡張症

3 年前より気管支拡張症の診断にて、近医治療中で入院 10 日前より発熱、咳、痰が出現しペニシリン系抗生剤の経口投与をされていたが症状の改善なく当科入院。気管支拡張症の急性増悪と診断し BRL 28500 の投与を行い、症状、胸部陰影の改善傾向を認めた。

症例 3 62 歳、男、急性白血病

入院 2 週間前より微熱、全身倦怠感が出現し、精査のため当科入院。入院後、急性白血病と診断し、抗癌剤の併用療法後、発熱、咳、胸部異常影が出現したため BRL 28500 の投与を行った。投与 6 日後、症状、胸部の異常影の著明な改善を認めた。

症例 4 65 歳、男、悪性リンパ腫

悪性リンパ腫の治療中、発熱、呼吸困難が出現し、胸部 X 線で右下肺野にびまん性浸潤影を認め、抗真菌剤とともに BRL 28500 の投与を開始するも臨床症状、胸部陰影の改善は認められなかった。

症例 5 66 歳、女、喉頭癌・気管支拡張症

20 年前より肺結核症に続発した気管支拡張症と診断されている。入院 5 日前より発熱、咳が出現し入院・胸部 X 線で右中肺野に浸潤影を、喀痰より *P. aeruginosa*

Table 1 Clinical results of BRL 28500

| Case No. | Name | Age & Sex | B.W. (kg) | Diagnosis (Underlying diseases) | Treatment | | | | Bacteriological findings | | | | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effect | |
|----------|-------|-----------|-----------|--|-----------|----------------|-----------------|----------------|--------------------------|--------------------|--------------------------------|------|------------------|------------------------|-------------|-------|
| | | | | | Route | Daily dose (g) | Duration (days) | Total dose (g) | Before | β -lactamase | MIC (10 ⁶ cells/ml) | | | | | After |
| | | | | | | | | | | | BRL | TIPC | | | | |
| 1 | M.O. | 75 M | 48 | Pneumonia (Lung cancer) | d.i. | 3.2×2 | 9 | 57.6 | <i>K. oxyloca</i> | | | | Normal flora | Excellent | Eradicated | None |
| 2 | M.K. | 54 F | 47 | Pneumonia (Bronchiectasis) | d.i. | 3.2×2 | 6 | 38.4 | Normal flora | | | | | Fair | Unknown | None |
| 3 | T. I. | 62 M | 47 | Pneumonia (Acute leukemia) | d.i. | 3.2×2 | 7 | 44.8 | Normal flora | | | | Normal flora | Good | Unknown | None |
| 4 | G.M. | 65 M | 52 | Pneumonia (Malignant lymphoma) | d.i. | 3.2×2 | 10 | 64.0 | Normal flora | | | | | Poor | Unknown | None |
| 5 | H.S. | 66 F | 42 | Pneumonia (Bronchiectasis, Carcinoma of the pharynx) | d.i. | 3.2×2 | 9 | 57.6 | <i>P. aeruginosa</i> | - | 12.5 | 12.5 | <i>S. aureus</i> | Good | Changed | None |
| 6 | S.H. | 56 M | 54 | Pneumonia (Lung cancer) | d.i. | 3.2×2 | 9 | 57.6 | <i>K. pneumoniae</i> | - | 3.13 | 100 | Normal flora | Poor | Eradicated | None |
| 7 | K.T. | 51 M | 51 | Pneumonia (Liver cirrhosis, D.M.) | d.i. | 3.2×2 | 12 | 76.8 | <i>S. pneumoniae</i> | | | | Normal flora | Excellent | Eradicated | None |

Table 2. Laboratory findings before and after administration of BRL 28500

| Case No. | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | Hb (g/dl) | WBC ($/\text{mm}^3$) | Eosino (%) | Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | GOT (I.U.) | GPT (I.U.) | Al-P (K.A.) | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) | CRP |
|----------|--------------------------------------|--------------|---------------------------|---------------|---|---------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|-----|
| 1 | B | 421 | 11,700 | | | 19 | 7 | 7.8 | 20.8 | 1.0 | 5+ |
| | A | *369 | *6,700 | *7 | *28.4 | *35 | *22 | *7.3 | *19.6 | *1.0 | *4+ |
| 2 | B | 381 | 3,000 | 6 | 17.8 | 34 | 21 | 8.8 | 11.5 | 0.7 | + |
| | A | 402 | 3,200 | 6 | 16.0 | 33 | 24 | 7.8 | 12.0 | 0.8 | - |
| 3 | B | 396 | 600 | | 2.6 | 66 | 99 | 23.2 | 12.9 | 1.0 | 2+ |
| | A | 300 | 100 | | | 196 | 149 | 16.6 | 12.9 | 0.9 | 4+ |
| 4 | B | 363 | 4,600 | 1 | 20.4 | 28 | 32 | 8.6 | 35.3 | 1.8 | - |
| | A | 312 | 5,300 | 0 | 13.3 | 33 | 40 | 13.2 | 47.7 | 2.4 | 2+ |
| 5 | B | 411 | 7,900 | 0 | 28.5 | 17 | 9 | 6.4 | 12.0 | 0.7 | 5+ |
| | A | 419 | 6,900 | 4 | 47.3 | 21 | 16 | 6.6 | 15.6 | 0.6 | - |
| 6 | B | 353 | 16,600 | 0 | 11.7 | 79 | 35 | 17.0 | 25.7 | 1.0 | |
| | A | 398 | 29,200 | 0 | 12.8 | 225 | 203 | 51.3 | 31.5 | 0.9 | |
| 7 | B | 275 | 9,700 | 0 | 6.0 | 56 | 37 | 5.1 | 25.4 | 1.3 | + |
| | A | *278 | *3,900 | | *10.4 | *57 | *33 | *5.4 | *22.0 | *1.3 | *- |

B : Before A : After * : During administration

を分離し、肺炎の診断で BRL 28500 の投与を開始した。

投与3日後には、症状の改善を認め、7日後には、胸部異常影の改善も認められた。投与後、喀痰に *S. aureus* を分離した。

症例 6 56 歳, 男, 肺癌

原発巣不明の転移性肺癌の診断にて入院。薬剤投与5日前より発熱, 咳, 呼吸困難が出現し, 両側中下肺野に多発性結節陰影にオーバーラップして粒状網状影を認め喀痰より *K. pneumoniae* を分離した。BRL 28500 の投与を行うも症状の改善なく徐々に呼吸困難が増強し, 入院9日後に呼吸不全にて死亡。

BRL 28500 投与中, GOT, GPT, 胆道系酵素の上昇を認めたが, 肝腫瘍によるものと考えられた。

症例 7 51 歳, 男性, 糖尿病・肝硬変

10 年前より糖尿病, 肝硬変を指摘されていたが, そのまま放置していた。入院2週間前より発熱, 咳, 痰, 呼吸困難が出現し当科入院, 胸部 X 線像で右全肺野に肺炎像を認め, 喀痰より *S. pneumoniae* を分離した。BRL 28500 の投与により2日後には, 症状, 胸部 X 線像の著明な改善を認め, 7日後には, 完全に消失した。投与後, 喀痰の細菌は, 消失した。

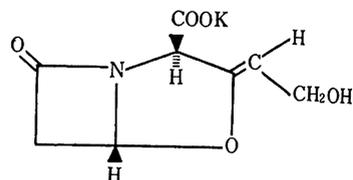
以上7例で, 副作用は全例に認められなかった。また, 本剤投与前後に可能なかぎり実施し得た検査成績のうち (Table 2), 一部異常値を示した例があるが, これらは, 本剤投与によるものではなく, いずれも基礎疾患によるものと考えられた。

III. 考 察

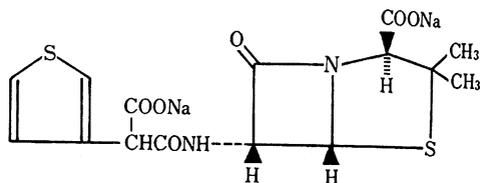
BRL 28500 は CVA と TIPC を 1:15 (力価比) の割合で配合した注射用抗生物質製剤である。TIPC は, グラム陽性・陰性菌に対し, 強い殺菌力を有する penicillin 系抗生物質でその有用性, 安全性が確立されている。TIPC は, セファロスポリナーゼ型の β -lactamase には安定であるが, ペニシナーゼ型の β -lactamase には, 加水分解を受け易く不安定である。一方, CVA は Fig. 1 に示す化学構造を有し, それ自身の抗菌力は弱いが, 上述したペニシナーゼ型 β -lactamase と不可逆的に結合し, その酵素を永久不活化する²⁾。したがって, CVA と TIPC との配合剤である BRL 28500 は, TIPC 耐性菌に対しても抗菌作用を有し, さらに抗菌スペクトラムの拡大が期待される薬剤である³⁾。

今回, 私どもは, 呼吸器感染症の7例に本剤の投与を行ったが, 臨床効果は, 7例中著効2例, 有効2例, やや有効1例, 無効2例で, 有効以上の有効率は, 57.1%

Fig. 1 Chemical structure of CVA and TIPC



Potassium clavulanate



Sodium ticarcillin

(4/7)であった。7例中6例は, Table 1 に示したような肺癌, 腫瘍性血液疾患, 肝硬変・糖尿病などの重篤な基礎疾患を有した, いわゆる生体の感染防御機構の減弱した患者であり, このような症例での投与にも有用と考えられた。無効の2例のうち, 症例4は, 悪性リンパ腫の寛解導入療法後に出現した。また, 症例6は, Stage IV の肺癌末期に併発した日和見感染での投与例であった。

細菌学的には, 本剤投与により *K. oxytoca* 1株, *K. pneumoniae* 1株, *S. pneumoniae* 1株が消失し, *P. aeruginosa*→*S. aureus* への菌交代を呈したものの1例であり, グラム陽性からグラム陰性菌までの幅広い細菌学的効果が認められた。

副作用に関しては, 全例に自覚所見並びに臨床検査上で異常は認められず, 全国集計での副作用発現率は, 938 例中 21 例 (2.1%) と低頻度であったことから³⁾, 本剤は, 安全に使用できる薬剤と考えられた。

文 献

- 1) VAN LANDUYT, H. W.; B. DENOLF & A. LAMBERT: Comparative Activity of Ticarcillin and Ticarcillin Plus Clavulanic Acid Against β -lactamase-Producing Clinical Isolates. Proceedings of the 12th International congress of Chemotherapy 1: 767~770, 1981
- 2) 第29回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL 25000, 1981
- 3) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL 28500, 1985

CLINICAL STUDIES ON BRL 28500
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)

TAKAFUMI YANO, YOICHIRO ICHIKAWA and MASARO KAJI

The First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine

BRL 28500, a combination drug of clavulanic acid and ticarcillin was administered to 7 patients with respiratory tract infection, at a daily dose of 6.4 g (3.2 g \times 2) as d. i. v. for 7~12 days.

The clinical results were excellent in 2 cases, good in 2 cases, fair in 1 case and poor in 2 cases.

Thus, the clinical effectiveness rate was 57.1% (4/7).

No side effects and abnormalities in clinical laboratory tests were found.