

## 呼吸器感染症に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

原田 泰子・高本 正 祇・北原 義 也・石橋 凡 雄・篠田 厚

国立療養所大牟田病院内科

$\beta$ -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) を 1 対 15 の比率で配合した BRL 28500 を呼吸器感染症 10 例に使用し臨床効果を検討した。

(1) 臨床成績は著効 3 例, 有効 2 例, やや有効 2 例, 無効 3 例で有効率は 50% であった。肺炎 3 例は全て著効であった。

(2) 検出した 5 菌株の内 4 菌株について薬剤感受性及び  $\beta$ -lactamase 産生能を検討した。 $\beta$ -lactamase 陰性の 3 菌株については, TIPC と BRL 28500 の MIC との間に差は認められなかったが,  $\beta$ -lactamase 産生菌の 1 株では, TIPC に比べ BRL 28500 の MIC が低かった。しかし臨床効果は無効であった。この症例については TIPC と CVA の配合比に問題があると思われた。

(3) 副作用及び臨床検査値の異常は全例にみられなかった。

BRL 28500 は Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) を 1:15 の割合で配合した抗生物質製剤である。CVA は *Streptomyces clavuligerus* の代謝産物であり, 広範な  $\beta$ -lactamase 阻害剤で耐性菌の産生する  $\beta$ -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<sup>1,2)</sup>。既にこの CVA を Ampicillin (ABPC), Amoxicillin (AMPC) 等の  $\beta$ -lactam 系抗生物質と配合し, いろいろな基礎研究がなされており, その結果,  $\beta$ -lactamase 産生菌に対して広い抗菌力を有することがわかっている<sup>3-5)</sup>。

今回, 我々は BRL 28500 を呼吸器感染症に使用し臨床効果を検討したので報告する。

## I. 対 象

昭和 59 年 5 月より 9 月まで国立療養所大牟田病院に入院した呼吸器感染症 10 例に BRL 28500 を使用した。年齢は 24 歳から 89 歳 (平均年齢 63.8 歳) で男 9 例, 女 1 例であった。

症例は Table 1 に示すごとく, 肺炎 3 例, 気管支炎 7 例であった。基礎疾患は 10 例中 7 例に見られ, 肺気腫 1 例, 慢性気管支炎 5 例, 気管支拡張症 1 例であった。推定起炎菌を検出し得たものは 4 例で, *Haemophilus influenzae* 3 例, *Streptococcus pneumoniae* と *H. influenzae* を同時に検出したもの 1 例であった。

BRL 28500 の投与方法は, 1 回 1.6 g の症例が 3 例, 1 回 3.2 g の症例が 7 例で, いずれも 1 日 2 回点滴静注投与を行った。投与期間は 4 日から 14 日, 総投与量は 12.8 g から 89.6 g (平均 62.1 g) であった。全症例共電解質液 200 ml あるいは生理食塩液 250 ml に溶解し 30 分から 1 時間かけて点滴静注を行った。

本剤の投与前後に血液学的検査 (赤血球数, 血色素

量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球数, 白血球分類), 肝機能検査 (GOT, GPT, Al-p 等), 腎機能検査 (BUN, 血清クレアチニン), 血沈, CRP, 尿検査 (蛋白, 糖, 尿沈渣) を行い本剤投与の影響の有無を調べた。

また菌を検出した 4 例に対して BRL 28500 及び TIPC の薬剤感受性 (接種菌量  $10^8$  及び  $10^9$  cells/ml) と  $\beta$ -lactamase 産生能について検討を行った (Table 2)。

効果判定は, (1) 咳嗽, 喀痰, 発熱等の自覚所見の改善, (2) 血沈, CRP, 白血球数等の検査所見の改善, (3) 胸部レ線所見の改善, (4) 喀痰からの推定起炎菌の除去を基準項目として著効, 有効, やや有効, 無効に分けて判定した。

## II. 成 績

Table 3 に示すごとく, 肺炎 3 例は全て著効, 気管支炎は有効 2 例, やや有効 2 例, 無効 3 例であった。以上の結果を合計すると著効 3 例, 有効 2 例, やや有効 2 例, 無効 3 例であり, 著効, 有効をあわせた有効率は 50% であった。

推定起炎菌を検出し得た 4 例については, *H. influenzae* 2 例及び *S. pneumoniae* と *H. influenzae* を同時に検出した 1 例に消失を認め, *H. influenzae* 1 例が *Escherichia coli* に菌交代を認めた。

次に無効例である症例 1 について説明を加える。

症例 1 は 68 歳の男性で気管支炎であるが, 基礎疾患として肺気腫を有している。症状は咳嗽, 膿性痰であり発熱はなかった。入院時の喀痰より *H. influenzae* が多数検出され, 本剤投与にもかかわらず咳嗽, 膿性痰の改善が全くなかったので本剤投与を中止し, 感受性 (卍) である CPZ に変更した。この *H. influenzae* に対して本剤及び TIPC の薬剤感受性 (接種菌量  $10^8$  及び  $10^9$

Table 1 Clinical effects of BRL 28500 in lower respiratory tract infections

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Severity of illness	Underlying disease	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Causative organism	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	N.T.	68	M	Bronchitis	Moderate	Pulmonary emphysema	3.2 (1.6×2)	4	12.8	<i>H. influenzae</i>	Poor	Replaced	(-)
2	M.K.	35	M	Pneumonia	Moderate	(-)	6.4 (3.2×2)	14	89.6	—	Excellent	Unknown	(-)
3	T.A.	70	M	Bronchitis	Moderate	Chronic bronchitis	6.4 (3.2×2)	10	64.0	—	Fair	Unknown	(-)
4	H.M.	24	M	Pneumonia	Slight	(-)	3.2 (1.6×2)	13	41.6	—	Excellent	Unknown	(-)
5	U.F.	62	F	Bronchitis	Slight	Bronchiectasis	3.2 (1.6×2)	11	35.2	<i>H. influenzae</i>	Good	Eliminated	(-)
6	H.K.	71	M	Bronchitis	Moderate	Chronic bronchitis	6.4 (3.2×2)	14	89.6	—	Good	Unknown	(-)
7	M.H.	63	M	Pneumonia	Moderate	(-)	6.4 (3.2×2)	13	83.2	—	Excellent	Unknown	(-)
8	H.K.	82	M	Bronchitis	Moderate	Chronic bronchitis	6.4 (3.2×2)	13	83.2	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Poor	Eliminated	(-)
9	M.F.	74	M	Bronchitis	Moderate	Chronic bronchitis	6.4 (3.2×2)	11	70.4	—	Poor	Unknown	(-)
10	T.K.	89	M	Bronchitis	Moderate	Chronic bronchitis	6.4 (3.2×2)	8	51.2	<i>H. influenzae</i>	Fair	Eliminated	(-)

Table 2 Sensitivity of clinical isolated strains

Case No.	Isolated microorganism	Inoculum size (10 <sup>8</sup> cells/ml)			Inoculum size (10 <sup>6</sup> cells/ml)			β-lactamase
		MIC (μg/ml)			MIC (μg/ml)			
		BRL 28500	TIPC	TIPC+CVA(2)*	BRL 28500	TIPC	TIPC+CVA(2)*	
1	<i>H. influenzae</i>	3.13	100	0.78	1.56	12.5	0.39	(+)
5	<i>H. influenzae</i>	0.39	0.39	0.20	0.20	0.20	0.20	(-)
8	<i>H. influenzae</i>	0.39	0.39	0.78	0.39	0.39	0.39	(-)
	<i>S. pneumoniae</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.39	(-)

\* in the presence of 2μg/ml CVA

Table 3 Clinical effects of BRL 28500 classified by diagnosis

Diagnosis	No. of Cases	Clinical effects			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Pneumonia	3	3			
Bronchitis	7		2	2	3
Total	10	3	2	2	3

cells/ml) と β-lactamase 産生能について測定した結果、TIPC の MIC は 100 μg/ml (接種菌量 10<sup>8</sup> cells/ml)、12.5 μg/ml (接種菌量 10<sup>6</sup> cells/ml) に対して BRL 28500 では 3.13 μg/ml (接種菌量 10<sup>8</sup> cells/ml)、1.56 μg/ml (接種菌量 10<sup>6</sup> cells/ml) であり TIPC 単独の場合より抗菌力の増強効果が見られた。また β-lactamase は陽性であった。この症例では CPZ 変更後はすみやかに自覚症状及び臨床検査値の改善を得た。

本剤投与前後の血液、肝機能、腎機能検査は Table 4 に示す通りである。症例 6 においては投与前より Al-p の上昇を認め、本剤の投与による悪化は認めなかった。症例 8 は、現在まで高血圧にて数回入院をくり返し、高血圧性腎症を指摘されており、BUN、血清クレアチニンの高値はそのためと考えられるが、本剤の投与により検査値の悪化は見られなかった。

その他、副作用は全例で見られなかった。

### III. 考 察

呼吸器感染症の起炎菌は、その材料となる喀痰に口腔内常在菌が混入するため非常にその同定が困難であることはよく知られている。従って現実の臨床の場合においては、肺実質系の炎症か気管支系の炎症かにより起炎菌を推定し治療を行っている場合が少なくない。今回の 10 症例においても起炎菌と推定し得るものを検出できたのは 4 例のみであった。

一般的に肺実質系の炎症において、特に community acquired infection の場合は起炎菌として *S. pneumo-*

*niae* がその大半を占める。その他、*Staphylococcus aureus*、*Klebsiella pneumoniae* も考慮に入れる必要がある。気管支系の炎症においては、*H. influenzae* や *S. pneumoniae* または、その両者の混合感染がほとんどであり、重症難治化したものに *Pseudomonas aeruginosa* が見られる。ただし基礎疾患に対して steroid hormone や制癌剤等の免疫抑制に働くような薬物を使用しているような症例、糖尿病等の感染抵抗性の減弱を引き起こすような基礎疾患を有する症例等のいわゆる compromised host における感染症の場合や nosocomial infection においては、*Serratia* や *Enterobacter* また *Acinetobacter* や *P. aeruginosa* 以外の *Pseudomonas* 属などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌などのものと他のグラム陰性桿菌を考慮することが必要な場合もある。しかし今回の症例は全て community acquired infection であり、当初に述べたような一般的に考えられる菌が起炎菌であると推定することが妥当と思われる<sup>6-8)</sup>。

さて BRL 28500 は、前にも触れたごとく β-lactamase 産生菌にも強い抗菌力を示すことを特徴とした CVA と TIPC の合剤であるが、我々が呼吸器感染症 10 症例に使用した結果は有効率 50% であり、症例数が少なかったことも関係するであろうが当初の期待よりは低い有効率を示した。まず推定起炎菌を検出し得た 4 例の内 2 例が無効であったが、その内の 1 例である症例 1 において検出された *H. influenzae* は β-lactamase 産生菌であり TIPC 単独の MIC も高く (これはディスク法による

Table 4 Laboratory findings before and after BRL 28500 treatment

Case No.	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Easo. (%)	Eos. (%)	Neu. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	CRP	ESR (1hr)	S-GOT (KU)	S-GPT (KU)	AI-P (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Creat. (mg/dl)
1	B	358	11.5	7,300	0	7	78	11	4	2+	56	11	6	5.6	13	1.2
	A	425	13.0	7,800	1	10	61	23	5	-	40	16	9	5.9	16	1.3
2	B	496	15.0	6,000	0	2	63	23	12	2+	60	20	17	3.3	15	1.3
	A	502	15.0	5,900	2	0	43	44	11	-	7	16	16	3.0	11	1.2
3	B	369	12.3	12,200	0	0	71	24	5	2+	70	16	5	9.1	22	1.3
	A	378	12.7	10,800	0	1	80	12	7	+	85	13	11	8.7	25	1.6
4	B	470	14.5	4,300	0	2	66	25	7	2+	44	19	31	5.9	14	1.1
	A	524	16.3	4,600	0	2	44	53	1	-		29	40	5.4	17	1.0
5	B	412	13.4	6,800	0	1	73	23	1	+	20	12	6	3.9	18	1.1
	A	395	12.7	5,500	0	1	57	34	8	-	6	17	9	4.1	20	0.9
6	B	420	10.6	9,400	0	3	66	24	7	3+	111	29	18	26.4	18	1.6
	A	400	10.1	6,200	4	2	57	32	5	+	70	22	13	17.1	12	1.5
7	B	441	14.6	9,000	0	2	72	17	9	2+	72	20	18	6.4	40	2.0
	A	464	15.5	8,000	2	4	61	29	4	-	40	15	17	7.1	20	1.2
8	B	341	11.3	7,100	0	4	64	25	7	-	25	13	4	6.9	48	3.1
	A	409	13.3	6,300	1	2	67	21	9	3+	61	27	14	7.0	33	2.7
9	B	480	14.4	15,400	0	4	86	8	2	2+	60	14	17	6.8	28	1.7
	A	404	12.2	10,600	3	5	67	20	5	2+	54	14	11	5.5	18	1.2
10	B	377	12.2	8,100	0	0	90	7	3	+	60	15	7	5.8	23	1.4
	A	300	10.6	3,500	5	5	67	12	11	3+	112	16	6	5.6	17	1.5

B : Before treatment      A : After treatment

感受性検査で TIPC に対して (-) であることからもうなずけるが), また Table 2 に示すように CVA を  $2 \mu\text{g}/\text{ml}$  添加した時の TIPC の MIC (TIPC+CVA (2) と表現) は  $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$  (接種菌量  $10^8 \text{ cells}/\text{ml}$ ) 及び,  $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$  (接種菌量  $10^6 \text{ cells}/\text{ml}$ ) と低いにもかかわらず本剤の特徴である  $\beta$ -lactamase 産生菌に対する強い抗菌力が生かされてきていなかった。

ここで CVA と TIPC の配合比について触れてみたい。本剤の CVA と TIPC 1:15 の配合比は *in vitro* 及び健康成人での十分な基礎実験をもとに設定されたものである<sup>9)</sup>。しかし BENNETT 等<sup>9)</sup>は健康成人 volunteer に BRL 28500 (CVA:TIPC=1:15) 3.2g 静注後 0.25~8 時間まで経時的に採血すると共に cantharides pluster の塗布によって作った水疱中の浸出液を経時的に採取し, その両者(即ち血中濃度と組織移行性の面)において CVA と TIPC の配合比がどのように変化するかを観察している。その結果, 血中の配合比は静注後 30 分後 CVA:TIPC=1:28, 5 時間後 1:60 と変化し, 水疱内浸出液においては 1 時間後 CVA:TIPC=1:33, 5~6 時間後 1:40 と変化することが観察された。すなわち至適配合比と考えられた CVA:TIPC=1:15 の配合比が健康成人の血中においても, 炎症局所においても薬剤投与後急速に比率の変化をきたすことがわかった。これらの事実より考えると感染症の炎症組織内において配合比率の急速な変化により  $\beta$ -lactamase inhibitor である CVA が  $\beta$ -lactamase 産生菌から  $\beta$ -lactam 系抗生物質を protect し, その結果抗菌力を強めるという本剤の目的が十分に達せられない場合が予想される。ここに挙げた症例 1 が無効となった原因としても同様の理由が考えられると思う。また臨床成績において肺炎 3 例が全て著効で, 無効例 3 例は全て気管支炎であったことは, 炎症の場によって本剤の組織移行性や抗菌力に差があるように思われた。

以上のような問題点もあったが, 副作用及び臨床検査値に対する影響は 1 例も見られず使用上の安全性は優れ

ていると思われた。また症例数は少ないが, 肺炎例は全て著効との結果より, 呼吸器感染症特に肺炎球菌に対して有用であると思われた。

#### 文 献

- 1) ROLINSON, G. N.: Naturally-Occurring  $\beta$ -lactamase Inhibitors with Antibacterial Activity. *J. Antibiotics* 29: 668~669, 1976
- 2) READING, C. & M. COLE: Clavulanic Acid: a Beta-Lactamase-Inhibiting Beta-Lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11: 852~857, 1977
- 3) PAISLEY, J. W. & J. A. WASHINGTON II: Combined Activity of Clavulanic Acid and Ticarcillin Against Ticarcillin-Resistant, Gram-Negative Bacilli. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 224~227, 1978
- 4) HUNTER, P. A.; K. COLEMAN, J. FISHER & D. TAYLOR: *In vitro* synergistic properties of clavulanic acid, with ampicillin, amoxicillin and ticarcillin. *J. Antimicrob. Chemother.* 6: 455~470, 1980
- 5) 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL 28500. 東京, 1985
- 6) FEKETY, F. R. Jr.; J. CALDWELL, D. GUMP, J. E. JOHNSON, W. MAXSON, J. MULHOLLAND & R. THOBURN: Bacteria, viruses and mycoplasma in acute pneumonia in adults. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 104: 499~507, 1971
- 7) 松本慶蔵: インフルエンザ菌性慢性呼吸器感染症の基礎的・臨床的研究。感染症学雑誌 48: 117~125, 1974
- 8) TILLOTSON, J. R. & M. FINLAND: Bacterial colonization and clinical superinfection of the respiratory tract complicating antibiotic treatment of pneumonia. *J. Infect. Dis.* 119: 597~624, 1969
- 9) BENNETT, S.; R. WISE, D. WESTON & J. DENT: Pharmacokinetics and tissue penetration of ticarcillin combined with clavulanic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 831~834, 1983

CLINICAL STUDIES ON THE TREATMENT OF THE  
RESPIRATORY TRACT INFECTION WITH BRL 28500  
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)

YASUKO HARADA, MASAHIRO TAKAMOTO, YOSHINARI KITAHARA,  
TSUNEO ISHIBASHI and ATSUSHI SHINODA  
Department of Internal Medicine, National Ohmuta Hospital

BRL 28500 is a combination drug containing of clavulanic acid and ticarcillin in a ratio of 1:15. Ticarcillin, a broad spectrum penicillin antibiotic, is susceptible to a number of  $\beta$ -lactamases, including those found in *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus* spp. and some genera of the family enterobacteriaceae. Clavulanic acid is a potent inhibitor of many of these  $\beta$ -lactamase.

10 cases of respiratory tract infections (Pneumonia 3, Bronchitis 7) were treated with BRL 28500. BRL 28500 was administered by intravenous drip infusion at a dose of 3.2 g/day to 3 cases and 6.4 g/day to 7 cases, respectively. The causative organisms were isolated as follows, *H. influenzae* in 3 cases, *Streptococcus pneumoniae* plus *H. influenzae* in 1 case. Of 10 cases, excellent responses were obtained in 3 cases, good responses in 2 cases and fair responses in 2 cases. The clinical efficacy rate (excellent and good response cases/total cases) was 50%. There were no remarkable side effects attributable to this drug.

From the results mentioned above, it was concluded that BRL 28500 was effective in the treatment of respiratory tract infection.