

## BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) に関する基礎的・臨床的研究

森 賢治・山下京子・中里博子・長沢正夫・重野秀明  
 須山尚文・古賀宏延・宮崎幸重・福田義昭・渡辺講一  
 田中 光・朝長昭光・河野 茂・重野芳輝・植田保子  
 鈴山洋司・広田正毅・斉藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第二内科学教室

草野展周・賀来満夫・能田一夫

菅原和行・餅田親子・山口恵三

長崎大学医学部附属病院中央検査部

英国ビーチャム社によって開発された  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤である clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) との 1:15 の配合剤である BRL 28500 について、基礎的および臨床的検討を加え、以下の結果を得た。

### 1. 抗菌力

各種の臨床分離株 11 菌種 341 株について、(1) BRL 28500, (2) TIPC, (3) TIPC+CVA 2, (4) TIPC+CVA 10, (5) ABPC, (6) ABPC+SBT の 6 系列の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

*S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* においては、本剤はその抗菌力において TIPC 単剤より優れた成績が得られ、特に *K. pneumoniae* と *E. coli* では CVA の添加により、100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性株の著しい減少がみられた。

### 2. 血清および喀痰中移行濃度

慢性気管支炎患者 7 例に、TIPC 3.0 g 単独と BRL 28500 3.2 g をクロスオーバー法にて投与し、喀痰中移行濃度を検討した。3 例において、BRL 28500 投与時の方が TIPC 単独投与より、明らかに高い喀痰中濃度が得られた。

### 3. 臨床結果および副作用

呼吸器感染症 20 例に本剤を投与したときの有効率は、88.9% (16/18) であった。

副作用としては 1 例に発疹が、臨床検査値異常として 3 例に一過性の肝機能異常、1 例に Hb 値の減少、他の 1 例に軽度の白血球減少が認められた。

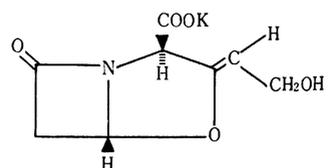
BRL 28500 は、clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の割合で配合した注射用抗生物質である。CVA は、英国ビーチャム社が開発した  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤で、*Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 により産生された  $\beta$ -ラクタム環を有するものである (Fig. 1)。CVA それ自体の抗菌力は弱いが、 $\beta$ -ラクタム系抗生剤に耐性の菌が産生する  $\beta$ -ラクタマーゼと不可逆的に結合し、その酵素活性を不活化する。

TIPC は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲にかつ優れた抗菌力を示し、セファロスポリナーゼ型の  $\beta$ -ラクタマーゼには極めて安定であるが、ペニシリンナーゼ型のそれには加水分解を受けやすいとされている<sup>1)</sup>。したがって、TIPC と CVA の配合剤である BRL 28500 は、両者の  $\beta$ -ラクタマーゼに対して安定で

あり、不活化酵素のために感受性を失った耐性菌に対しても、TIPC 本来の抗菌力を発揮するものと考えられる。

今回、私達は、本剤についての基礎的ならびに臨床的検討を行う機会を得、いくつかの知見を得たので、その成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of clavulanic acid



Potassium clavulanate



Fig. 5 Sensitivity distribution of isolates *S. pyogenes*, 32 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

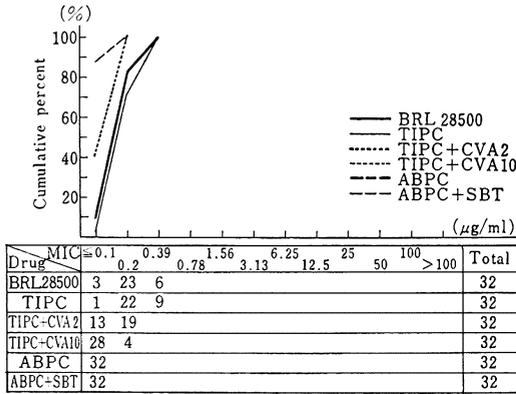


Fig. 8 Sensitivity distribution of isolates *E. coli*, 30 strains (10<sup>6</sup> cells/ml)

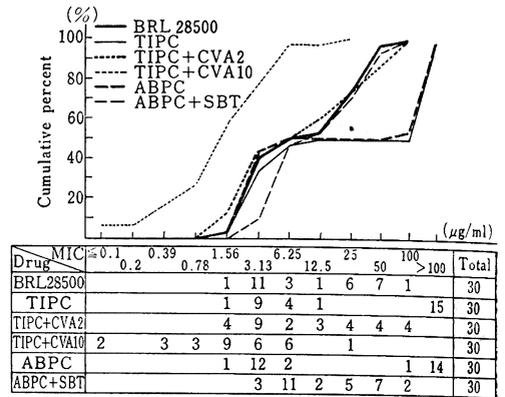


Fig. 6 Sensitivity distribution of isolates *E. faecalis*, 32 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

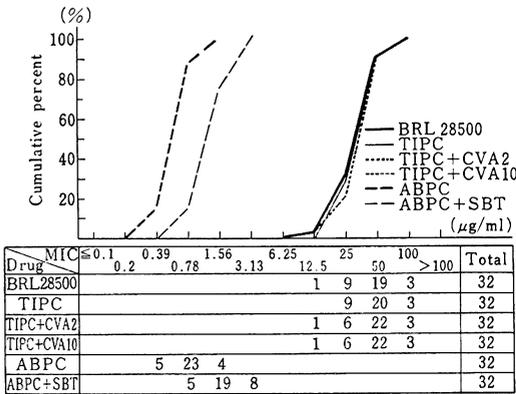


Fig. 9 Sensitivity distribution of isolates *K. pneumoniae*, 30 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

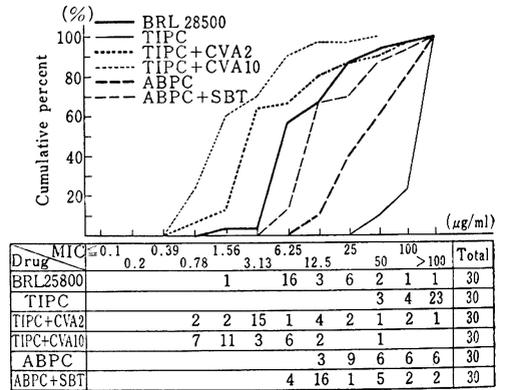


Fig. 7 Sensitivity distribution of isolates *E. faecium*, 30 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

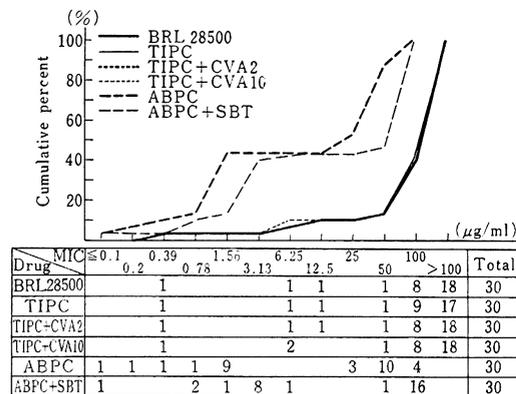


Fig. 10 Sensitivity distribution of isolates *P. mirabilis*, 34 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

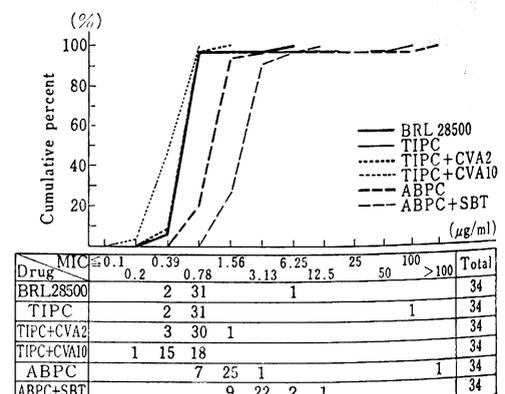


Fig. 11 Sensitivity distribution of isolates *P. vulgaris*, 33 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

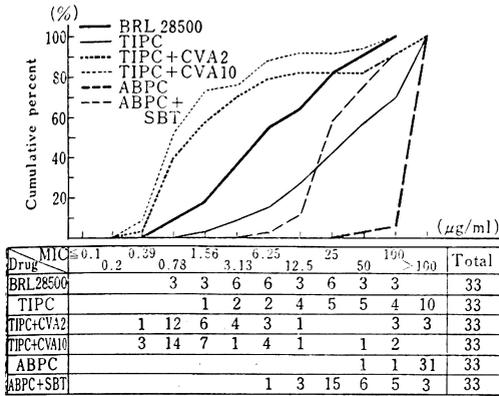
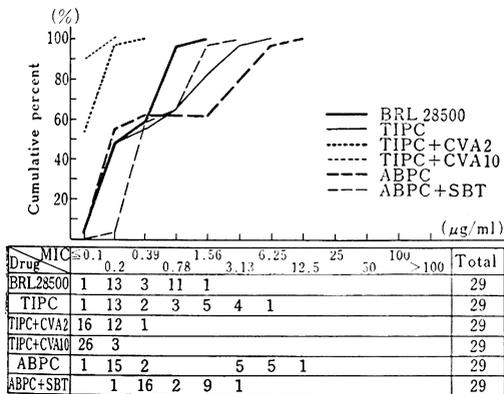


Fig. 12 Sensitivity distribution of isolates *H. influenzae*, 29 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)



被検菌株の 71.4% が 0.1 μg/ml 以下の濃度で発育が阻止された。ABPC および ABPC+SBT の MIC 値のピークはそれぞれ 0.39, 0.78 μg/ml にあり、SBT による相乗作用は認められなかった。

*S. pneumoniae* に対しては、ABPC 単剤および ABPC+SBT が最も優れた抗菌力を示しており、ほとんどの菌株が 0.1 μg/ml 以下の濃度で発育が阻止された。BRL 28500 と TIPC 単剤は、ほとんど同程度の抗菌活性を示しており、それらの MIC 値のピークは 0.78 μg/ml にあった。TIPC+CVA 2 と TIPC+CVA 10 の MIC 値のピークはそれぞれ 0.39 μg/ml と 0.1 μg/ml 以下であり、TIPC+CVA 10 においては明らかに相乗効果が認められた。

*S. pyogenes* についても、同様の傾向がみとめられ、比較薬剤の抗菌力は、ABPC+SBT=ABPC>TIPC+CVA 10>TIPC+CVA 2>BRL 28500=TIPC の順であり、

本剤の MIC<sub>80%</sub> は、0.2 μg/ml であった。

*E. faecalis* に対しては、ABPC が最も優れており、その MIC 値のピークは 0.78 μg/ml にあった。ABPC+SBT はこれより約 1 管劣る成績であり、SBT は ABPC に対して拮抗的に作用していると考えられた。一方、他の比較薬剤についてみると、本剤を含めすべての薬剤の抗菌力は同等で、それらの MIC 値のピークは 50 μg/ml にあった。したがって、CVA による相乗作用は認められなかった。

*E. faecium* については、すべての薬剤の MIC 値は幅広く分布していたが、それらの抗菌力は、ABPC>ABPC+SBT>TIPC+CVA 10=TIPC+CVA 2=TIPC=BRL 28500 の順であり、*E. faecalis* と同じように、CVA による相乗効果は認められなかった。

*E. coli* に対しては、本剤、TIPC 単剤および TIPC+CVA 2 の MIC 値のピークは、3.13 μg/ml にあった。しかしながら、TIPC 単剤においては 100 μg/ml 以上の高度耐性が 50% を占めていたが、本剤では 100 μg/ml を越える MIC 値の菌株はみられず、低濃度の CVA においても相乗作用が認められた。比較薬剤の中では TIPC+CVA 10 が最も優れた成績であり、その MIC 値のピークは、1.56 μg/ml にあった。ABPC においては、100 μg/ml またはそれ以上の MIC 値を示す高度耐性株の占める割合は 50% であり、ABPC+SBT においては、7% に減少しており、SBT による相乗効果が認められた。

*K. pneumoniae* に対する抗菌力は、TIPC+CVA 10>TIPC+CVA 2>BRL 28500>ABPC+SBT>ABPC>TIPC の順であった。TIPC 単剤、BRL 28500、TIPC+CVA 2 および TIPC+CVA 10 の MIC 値のピークは、それぞれ 100 μg/ml 以上、6.25 μg/ml、3.13 μg/ml、1.56 μg/ml であり、CVA の濃度が高いほどその抗菌力が増強する傾向にあった。本剤についてみると、その MIC 値のピークは 6.25 μg/ml であったが、そのときの CVA の濃度は 0.4 μg/ml であり、CVA それ自体の *K. pneumoniae* に対する MIC 値が 25 μg/ml 前後にあることを考えると、低濃度の CVA を添加することにより優れた相乗効果を発揮するものと考えられた。

*P. mirabilis* に対しては、TIPC、BRL 28500 および TIPC+CVA 2 の MIC 値のピークは 0.78 μg/ml であり、同等の抗菌活性を示した。TIPC+CVA 10 では、これよりやや優れた成績であった。ABPC、ABPC+SBT については、前者が約 1 管優れた抗菌力を示した。

*P. vulgaris* に対して本剤は、TIPC 単剤に比し約 1~2 管優れた成績であった。TIPC+CVA 2 および TIPC+CVA 10 の MIC 値のピークは両者共に 0.78 μg/ml

にあり、比較薬剤中最も優れた成績であった。ABPC においては 97% の菌株が 100  $\mu\text{g/ml}$  またはそれ以上の高度耐性株であったが、ABPC+SBT においては、それらが 24% となっており SBT による相乗効果が認められた。

*H. influenzae* に対する、BRL 28500 の  $\text{MIC}_{80}$  は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であり、TIPC 単剤の 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に比し優れた

成績であった。TIPC+CVA 2 および TIPC+CVA 10 はこれらより優れた抗菌力を示しており、特に TIPC+CVA 10 においては 0.2  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度で全ての菌株の発育が阻止された。ABPC および ABPC+SBT についてみると、それらの  $\text{MIC}_{80}$  はそれぞれ 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。

2. 血清中および喀痰中濃度

Fig. 13 Sputum and serum levels of TIPC and CVA after administration of BRL 28500 (3.2 g)

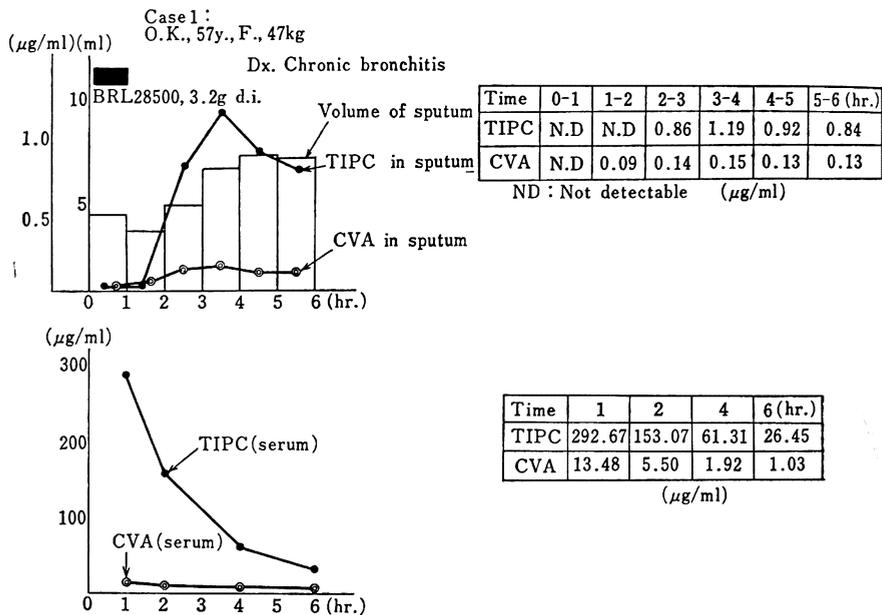


Fig. 14 Sputum and serum levels of TIPC after administration of TIPC (3.0 g)

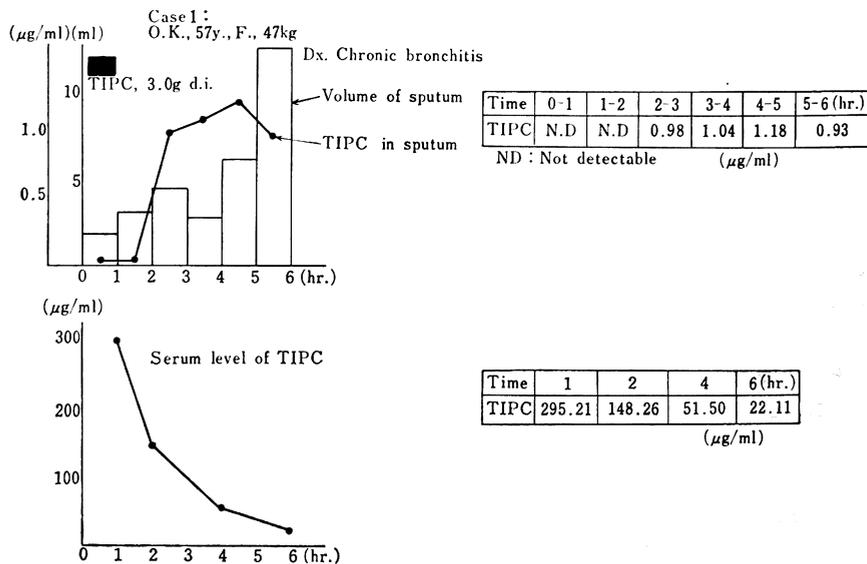


Fig. 15 Concentrations of TIPC in sputum after administrations of TIPC alone and BRL 28500 by cross over method

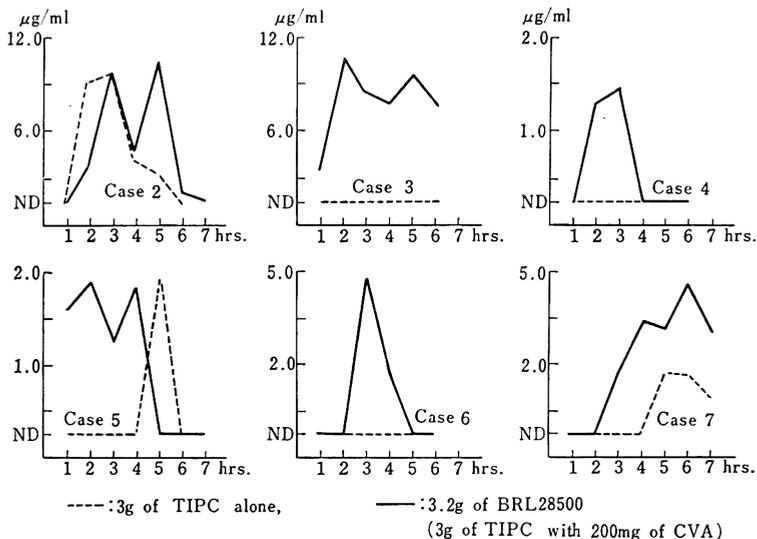


Table 1 Concentrations of TIPC and CVA in sputum after administrations of TIPC alone and BRL 28500 by cross over method

Case	Sputum concentration of TIPC (µg/ml)														Sputum concentration of CVA (µg/ml)							
	TIPC alone							BRL28500														
	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	
2	1.72	9.18	9.82	4.76	4.07	ND		ND	3.98	9.83	4.85	10.85	2.64	ND	ND	ND	0.27	0.70	0.36	0.77	0.23	ND
3	ND	ND	ND	ND	ND			3.47	10.70	8.31	7.69	9.71	7.62		0.42	1.05	1.00	0.85	0.92	0.68		
4	ND	ND	ND	ND	ND	ND		ND	1.31	1.46	ND	ND	ND		ND	ND	ND	0.23	0.33	0.24		
5	ND	ND	ND	ND	1.96	ND		1.60	1.90	1.25	1.85	ND	ND		0.29	0.30	0.29	0.29	0.19	0.16		
6	ND	ND		ND			ND	ND	ND	4.82	2.33	ND			ND	0.25	0.40	0.47	ND			
7	ND	ND	ND	ND	2.28	2.22	1.61	ND	ND	2.35	3.71	3.51	4.71	3.38	ND	ND	0.23	0.34	0.33	0.27	0.21	

ND: Not detectable

(1) 実験方法: 7例の慢性呼吸器感染症患者にクロスオーバー法にて TIPC 3.0g と BRL 28500 3.2g を点滴静注し、血清中および喀痰中の TIPC と CVA の移行濃度を測定し、比較検討した。投与後 1, 2, 4 および 6 時間目に採血し、また投与後 1 時間ごとに喀痰を全量滅菌シャーレに採取し、それぞれ試験に供した。測定は、TIPC および CVA の検定菌として、それぞれ *P. aeruginosa* NCTC 10701, *K. pneumoniae* ATCC 29665 を用いた円筒平板法<sup>9)</sup>で実施した。標準曲線はヒトプール血清および 0.1 M pH 6.5 クエン酸緩衝液を用いて作製し、血清中濃度の測定に際しては前者を、喀痰中濃度の測定に際しては後者を用いた。

(2) 実験成績: 7例のうち症例 1 の 1 例の成績を

Fig. 13, 14 に、残り 6 例については Table 1 と Fig. 15 に示した。症例 1 の血清中濃度に関しては、BRL 28500 を 3.2g 投与した場合 (Fig. 13), TIPC は点滴終了 1 時間後に最高 (292.67 µg/ml) となり、その後次第に減少して 6 時間後には 26.45 µg/ml となった。CVA の血清中最高濃度も点滴終了 1 時間後には、13.84 µg/ml となり、漸減して 6 時間後には 1.03 µg/ml となった。TIPC 3.0g 投与の場合 (Fig. 14) には、血清中最高値は点滴 1 時間終了後に得られて、295.21 µg/ml となり、6 時間後には 22.11 µg/ml となった。

喀痰内移行濃度に関しては、BRL 28500, 3.2g 投与の場合 (Fig. 13), 3~4 時間目に最高となり、その値は 1.19 µg/ml であった。CVA の値も 3~4 時間目に最高

値 0.15  $\mu\text{g/ml}$  を示した。TIPC 3.0 g 点滴静注の場合 (Fig. 14) には、4~5 時間目に最高となり、その値は 1.18  $\mu\text{g/ml}$  であった。

症例 2~7 の 6 例の慢性呼吸器感染症患者について、同様の投与方法にて喀痰中の TIPC の濃度を比較検討したところ (Table 1, Fig. 15), 本剤および TIPC を単独投与したときの喀痰中最高濃度はそれぞれ、症例 2 (BRL 28500 10.85, TIPC 9.82), 症例 3 (10.70, 測定限界以下), 症例 4 (1.46, 測定限界以下), 症例 5 (1.90, 1.96), 症例 6 (4.82, 測定限界以下), 症例 7 (4.71, 2.28) で、3 例 (症例 3, 4, 6) においては、本剤の方が TIPC 単独投与より明らかに高い TIPC 濃度を示した。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象と方法

#### (1) 症例と投与方法

対象症例は長崎大学医学部附属病院第二内科および関連病院に何らかの呼吸器感染症で昭和 58 年 12 月より 59 年 11 月の期間に入院した 20 例 (慢性気管支炎 5 例, 肺炎 4 例, 肺化膿症 3 例, 肺癌+気道感染 2 例, 肺結核 2 例, 膿胸 1 例, 気管支拡張症 1 例, 気管支喘息+気道感染 1 例, 肺結核+気道感染 1 例) で年齢は 27~83 歳 (平均 58.8 歳), 男性 15, 女性 5 であった。投与方法は、本剤を 1 日 2 回で 1.6 g または 3.2 g 点滴静注することを原則とし、投与期間は 4~17 日で、総投与量は 16.0 g~89.6 g となった。1.6 g 1 日 2 回 14 日投与したものが 3 例で最も多かった。

#### (2) 効果の判定

検査所見では、本剤投与前後における、1) 喀痰内細菌の消長、2) 白血球増多 (これがみられない例では好中球の占める割合)、3) CRP、4) 血沈、5) 胸部 X 線像 (肺炎の場合) などの成績を参考にし、また臨床的には、1) 体温、2) 喀痰の性状および量、3) その他の呼吸器症状 (咳嗽、胸痛、呼吸困難など) の経過を注意深く観察して、総合的に著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で判定を行った。

#### (3) 副作用および臨床検査の検討

自覚的には、食思不振、悪心、嘔吐、めまい、発疹、掻痒感などについて、検査値に関しては、血液検査 (RBC, WBC, thrombocyte, Hb, Ht), 肝機能 (GOT, GPT, Al-P), 腎機能 (BUN, creatinine) を中心に、本剤投与前後の変動について検討を加えた。

### 2. 成績

#### (1) 臨床効果

Table 2 に、症例ごとに投与量、検査成績の一部、臨床効果、副作用などを一括して示し、さらに Table 3 に

は各疾患における臨床効果の成績をまとめて示した。

総合的には、著効 1, 有効 15, やや有効 1, 無効 1, 判定不能 2 で、全体の有効率は 88.9% (16/18) であった。対象とした症例の中では慢性気管支炎の 5 例が最も多かったが、全て有効の成績を得た。肺炎の 4 例では、1 例が著効で他の 3 例は有効であった。肺化膿症の 3 例では、2 例が有効で、1 例が無効、肺結核の 2 例は共に判定不能であった。

#### (2) 細菌学的効果

20 例について、本剤投与前後における菌の推移を Table 2 および Table 4 に示した。本剤投与前に喀痰より分離された菌株は 7 株で、そのうち除菌されたものが 6 株 (1 株は菌交代した) であった。したがって、全体としての除菌率は 85.7% であった。分離起炎菌別にみると、*H. influenzae* の 2 株と *S. aureus*, *K. pneumoniae* の 1 株は、本剤投与により速やかに消失した。*S. pneumoniae* の 2 株も除菌されたが、このうちの 1 株は菌交代して本剤投与終了後に *P. aeruginosa* が出現した。*P. aeruginosa* が投与前に分離された 1 例では、除菌効果は認められなかった。

#### (3) 症例

次に検討症例のうち比較的良好な経過をとった 2 症例を呈示する。

症例 10 山○康○, 53 歳, 男

臨床診断: 慢性気管支炎

20 年位前より、咳嗽、喀痰などの呼吸器症状があり (Fig. 16), 最近では労作時息切れも伴うようになってきた。昭和 59 年 7 月頃より、息切れ、咳嗽が増悪し、膿性痰の喀出をみるようになった。8 月 31 日、長崎県北松中央病院に入院したが、胸部 X 線写真では、全肺野に小粒状陰影を認め一部には浸潤影を伴っていた。喀痰検査では、*H. influenzae* (卅) が分離された。臨床検査では、CRP 2 (+), 血沈 1 時間値 32 mm, 白血球数 12,500, 好中球 90% と炎症所見がみられ、慢性気道感染症の急性増悪と考え、本剤 3.2 g 1 日 2 回の点滴静注を開始した。その後、次第に咳嗽、喀痰などの臨床症状は消失し、白血球数 3,400, CRP (-), 血沈 1 時間値も 4 mm と減少した。喀痰中の *H. influenzae* も消失し、胸部 X 線所見においても改善が認められ、有効と判定した。

症例 17 馬○隆○, 27 歳, 男

臨床診断: 肺炎

昭和 59 年 11 月 24 日より発熱、咳嗽、黄色喀痰が出現し (Fig. 17), 11 月 27 日、国立嬉野病院を受診、入院した。胸部 X 線写真では、左下肺野に浸潤影を認めた。臨床検査では、CRP 5(+), 血沈 1 時間値 35 mm, 白血

Table 2-1 Clinical and bacteriological effect of BRL 28500

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T., WBC, CRP, ESR	Chest X-P	Effect*	Side effect, Remarks (Follow up)
1	K.M. 47, M., 62	Chronic bronchitis	1.6g × 2 (14) 44.8g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	37.2 9,300 2(+) 82 ↓ ↓ ↓ 36.5 2,500 (±) 65	Moderately improved	(#)	WBC 9,300→2,500 (→3,500)
2	I.K. 64, M., 47	Lung abscess	1.6g × 2 (17) 52.8g	Normal flora	36.8 7,300 (+) 73 ↓ ↓ ↓ 36.7 7,400 (-) 35	Moderately improved	(#)	(-)
3	Y.M. 49, M., 48	Pneumonia	1.6g × 2 (14) 43.2g	Normal flora	38.6 10,500 (+) 8 ↓ ↓ ↓ 36.4 4,300 (+) 15	Remarkably improved	(#)	(-)
4	N.I. 28, M., 48	Br. Asthma + infection	3.2g × 2 (10) 57.6g	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ Normal flora	36.8 7,100 2(+) 38 ↓ ↓ ↓ 36.5 4,700 (-) 16	Not changed	(#)	GOT 26→122(→18) GPT 29→270(→27)
5	T.M. 62, M.,	Lung cancer + infection	3.2g × 2 (7) 44.8g	No sputum	38.6 6,000 2(+) 30 ↓ ↓ ↓ 36.6 8,100 3(+) 54	Not changed	(+)	(-)
6	E.N. 48, F., 51	Chr. bronchitis	3.2g × 2 (14) 89.6g	Normal flora ↓ <i>E. cloacae</i> (a few)	37.2 8,200 2(+) 55 ↓ ↓ ↓ 36.3 7,200 (-) 30	Not changed	(#)	(-)
7	T.T. 69, F., 38	Pulmonary tbc.	1.6g × 2 (5) 16.0g	Normal flora	38.3 13,700 6(+) 15 ↓ ↓ ↓ 38.0 17,500 6(+) 42	Not changed	?	GOT 15→43→23
8	H.S. 55, M., 43	Pulmonary tbc. + infection	3.2g × 2 (6) 38.4g	Normal flora	37.6 10,600 4(+) 8 ↓ ↓ ↓ 36.8 5,900 2(+) 20	Not changed	(#)	(-)
9	T.O. 83, M., 65	Pyothorax	3.2g × 2 (4) 25.6g	Normal flora	38.3 9,400 4(+) 53 ↓ ↓ ↓ 37.3 11,700 (-) 41	Moderately improved	(#)	GOT 29→294(→24) GPT 21→181(→40) T.B. 0.6→1.9(→0.8) LDH 471→582(→320)
10	Y.Y. 53, M., 48	Chr. bronchitis	3.2g × 2 (15) 89.6g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora	36.8 12,500 2(+) 32 ↓ ↓ ↓ 36.3 3,400 (-) 4	Slightly improved	(#)	(-)

\* (#) Excellent, (+) Good, (±) Fair, (-) Poor

Table 2-2 Clinical and bacteriological effect of BRL 28500

No.	Name Age, Sex, B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T., WBC, CRP, ESR	Chest X-P	Effect*	Side effect, Remarks (Follow up)
11	K.H. 52, M., 64	Pneumonia	3.2g × 2 (15) 89.6g	Normal flora ↓ Normal flora	37.8 10,700 4(+) 33 ↓ ↓ ↓ 36.3 6,300 (-) 3	Remarkably improved	(#)	(-)
12	G.S. 70, M., 48	Chr. bronchitis	1.6g × 2 (10) 32.0g	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (#)	37.5 5,900 4(+) 47 ↓ ↓ ↓ 36.5 4,300 (-) 60	Not examined	(#)	Hb 11.1→9.0
13	Y.O. 78, F., 51	Chr. bronchitis	3.2g × 2 (13) 80.0g	Normal flora	38.1 6,800 6(+) 41 ↓ ↓ ↓ 37.2 8,300 (-)	Not examined	(#)	Eruption Eo. 4→9% (272→747)
14	M.M. 68, M., 58	Bronchiectasis	3.2g × 2 (9) 57.6g	Normal flora ↓ Normal flora	36.9 6,200 2(+) 20 ↓ ↓ ↓ 36.4 4,100 (±) 15	Slightly improved	(#)	(-)
15	S.Y. 74, M., 59	Lung abscess (Pul. emphysema)	3.2g × 2 (14) 83.2g	Normal flora	37.2 6,600 3(+) 88 ↓ ↓ ↓ 36.6 5,500 2(+) 87	Not changed	(-)	(-)
16	S.Y. 62, M., 57	Obstructive pneumonia (Lung cancer)	3.2g × 2 (7) 44.8g	No sputum	37.6 9,300 4(+) 100 ↓ ↓ ↓ 36.8 6,700 2(+) 42	Modzrately improved	(#)	BUN 18→26
17	T.B. 27, M., 60	Pneumonia	3.2g × 2 (7) 44.8g	<i>S. aureus</i> (#) ↓ Normal flora	38.2 15,100 5(+) 35 ↓ ↓ ↓ 36.6 5,400 (-) 20	Remarkably improved	(#)	(-)
18	T.K. 72, F., 41	Lung abscess	3.2g × 2 (10) 64.0g	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ Normal flora	37.2 6,300 (+) 127 ↓ ↓ ↓ 36.5 3,200 (-) 90	Slightly improved	(#)	(-)
19	K.K. 46, M., 48	Pneumonia	1.6g × 2 (14) 44.8g	<i>K. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	37.5 10,800 6(+) 98 ↓ ↓ ↓ 36.5 6,800 (-) 20	Remarkably improved	(#)	(-)
20	H.E. 69, F., 45	Pulmonary tbc. (Diabetes mellitus)	3.2g × 2 (13) 80.0g	Normal flora ↓ Normal flora	38.8 6,100 6(+) 128 ↓ ↓ ↓ 36.3 7,600 4(+) 75	Not changed	?	(-)

\* (#) Excellent, (+) Good, (-) Fair, (-) Poor

Table 3 Clinical efficacy of BRL 28500

	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
Pneumonia	4	1	3			
Lung abscess	3		2		1	
Pyothrax	1		1			
Chr. bronchitis	5		5			
Bronchiectasis	1		1			
Br. asthma+infection	1		1			
Lung cancer+infection	2		1	1		
Pul. tbc+infection	1		1			
Pul. tbc	2					2
Total	20	1	15	1	1	2

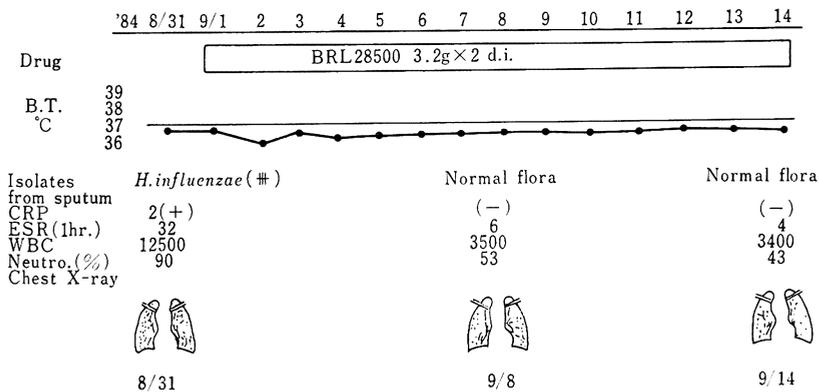
Efficacy rate : 16/18(88.9%)

Table 4 Bacteriological efficacy of BRL 28500

	No. of strains	Eradicated	Persisted	Changed
<i>S. pneumoniae</i>	2	1		1
<i>H. influenzae</i>	2	2		
<i>S. aureus</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	1		1	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		
Total	7	5	1	1

Eradication rate : 5+1/7 (85.7%)

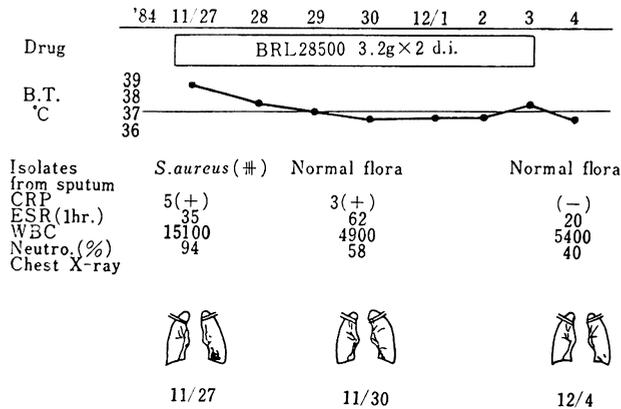
Fig. 16 Case 10 Y. Y., 53 y., M., Clinical diagnosis : Chr. bronchitis



球数 15,100, 好中球 94% と強い炎症所見が認められ、喀痰より *S. aureus* (卅) が分離されたため、肺炎の診断にて、本剤 3.2g 1日2回点滴静注を開始した。本剤投与後、発熱をはじめとする症状は消失し、胸部X線写

真でも浸潤影は完全に消失した。白血球数 5,400, CRP (-), 血沈1時間値 20mm と改善が認められ、喀痰細菌検査においても正常細菌叢となったため、著効と判定した。

Fig. 17 Case 17 T. B., 27 y., M., Clinical diagnosis : Pneumonia



(4) 副作用および臨床検査

本剤投与前後における自覚副作用の発現の有無を検討するとともに (Table 1), 血液検査, 肝機能検査および腎機能検査を実施し, その推移を観察した (Fig. 18, 19, 20)。自覚的には, 1例 (症例 13) に, 本剤投与後 12 日目より発疹が出現し, 軽度の好酸球増多 (4% → 9%) を認めため投薬を中止し, 翌日回復した。検査上では, 症例 1 において, 白血球減少 (9,300 → 2,500) が認められたが, 2週間後には 3,500 (好中球 44, リンパ球 55, 単球 1, 好酸球 3) に回復した。症例 12 においては, ヘモグロビン減少 (Hb : 11.1 → 9.0) がみられたが, その後の検査が実施されておらず本剤との関係は不明であった。症例 4 では, 本剤 3.2g 1日2回 10日間投与したが, この間, GOT は 26 → 122 → 76, GPT は 29 → 270 → 48 の経過をとり, 2週間後には GOT 18, GPT 27 と正常になった。症例 7 においては, GOT が 15 → 43 → 23 と, 軽度の上昇を認め, 症例 9 においては,

Fig. 19 Laboratory data before and after administration of BRL 28500

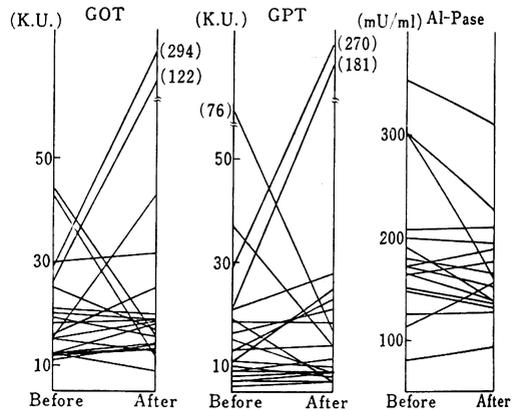
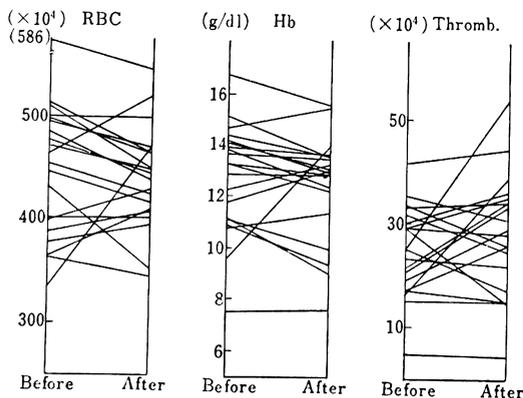


Fig. 20 Laboratory data before and after administration of BRL 28500

Fig. 18 Laboratory data before and after administration of BRL 28500



GOT が 29→294→24, GPT が 21→181→40, T. B が 0.6→1.9→0.3, LDH が 471→582→320 と投与中に異常を認めたものの、投与終了後にはいずれも正常化した。

### III. 考 案

最近の感染症に対する化学療法は、安全性および広範囲な抗菌スペクトルなどの観点から、 $\beta$ -ラクタム系抗生剤が主に使用されてきている。しかしながら、一方ではこれらの抗生物質に対する耐性菌の出現が問題となっており、これらの耐性化のメカニズムの一つとして、細菌の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼが重要な関与因子と考えられている。

BRL 28500 は、clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) を 1:15 (力価比) の割合で配合した新しい注射用抗生物質製剤である。CVA は、英国ビーチャム社が開発した  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤であり、 $\beta$ -ラクタマーゼと不可逆的に結合し、その酵素活性を不活化することにより TIPC の抗菌作用を保護するものである。

CVA は RICHMOND の分類の I c, II, III, IV, V 型およびある種のブドウ球菌の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼを阻害するとされている<sup>1)</sup>。一方、TIPC は、CVA の阻害作用が弱い、I a, I b, I d 型には安定であるので、TIPC と CVA を配合した本剤は、全ての  $\beta$ -ラクタマーゼに対して安定となることが考えられる。実際に臨床分離株においても、TIPC 耐性である *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* および *P. mirabilis* に対して、CVA の相乗効果が報告されている<sup>4)</sup>。私達の検討でも、CVA による相乗効果が確認された。

TIPC, BRL 28500, TIPC+CVA 2 および TIPC+CVA 10 の抗菌力を比較してみると、*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* および *H. influenzae* においては、TIPC+CVA 10 > TIPC+CVA 2 > BRL 28500 = TIPC の抗菌パターンが認められた。*P. mirabilis* は、TIPC+CVA 10 > TIPC+CVA 2 = BRL 28500 = TIPC の結果であり、これらの菌株においては、低濃度の CVA 添加では相乗効果はないものと思われた。

*S. epidermidis*, *K. pneumoniae* についてみると、TIPC+CVA 10 > TIPC+CVA 2 > BRL 28500 > TIPC の成績であり、*P. vulgaris* は TIPC+CVA 10 = TIPC+CVA 2 > BRL 28500 > TIPC, *E. coli* は TIPC+CVA 10 > TIPC+CVA 2 = BRL 28500 > TIPC の抗菌パターンを示した。これらの菌株は、いずれも TIPC 単剤に比べて BRL 28500 の方が優れた抗菌力を示していた。特に、*K. pneumoniae* および *E. coli* についてみると、TIPC 単剤でみられた 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性株が本剤においては著しく減少しており、低濃度の CVA を加えるこ

とにより TIPC の抗菌力が増強した結果と考えられる。

HUNTER ら<sup>5)</sup>も、標準菌株を用いて同様の検討を行っているが、彼等は、TIPC 耐性である *B. fragilis*, *S. aureus*, *P. mirabilis* において、CVA 添加により TIPC の抗菌力が増強したことを報告している。これは、私達の得た結果と若干異なるものであるが、菌株の相違もあり、今回は各菌株の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生能やその型別検査を実施しておらず、今後の検討の余地があるものと思われた。

一方、*E. faecalis* や *E. faecium* についてみると、これらの菌株では、TIPC, BRL 28500, TIPC+CVA 2 および TIPC+CVA 10 の間には、抗菌力の差はみとめられず、CVA の相乗作用はその濃度を問わず確認されなかった。このことは、本剤を実際臨床で使用するとき考慮されるべきであろう。

次に、慢性気管支炎症例に、本剤 3.2 g および TIPC 3.0 g を点滴静注したときの血清中および喀痰内移行濃度について検討を加えた。

血清中最高濃度についてみると、TIPC の濃度は前者において 292.67  $\mu\text{g/ml}$ 、後者では 295.21  $\mu\text{g/ml}$  であり、両者の間に有意の差は認められなかった。喀痰内最高濃度は、それぞれ 1.19  $\mu\text{g/ml}$  および 1.18  $\mu\text{g/ml}$  と同程度であった。更に、6 例の慢性呼吸器感染症患者について、同様の投与方法にて喀痰中の TIPC の濃度を比較検討したが、本剤および TIPC 単独投与したときの喀痰中 TIPC の移行濃度は、3 例においては、BRL 28500 の方が TIPC 単独投与より明らかに優れていた。したがって、cross over 法によって検討を加えた 7 例中 3 例においては、CVA の  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害作用により、TIPC の力価が喀痰中で保持されたものと考えられた。

MADDOCKS ら<sup>6)</sup>は、喀痰中の起炎菌が感受性株でも混在する菌が  $\beta$ -lactamase 産生株であれば、投与抗生剤が不活性化され効果が得られない。すなわち、「間接的病原菌」説を報告している。今回、我々の実験において 7 例中 3 例に TIPC 単独投与に比し CVA 配合により有意に TIPC 喀痰中濃度が高く得られたことは、この説を裏付けるものであると考えられ、BRL 28500 の呼吸器感染症に対する有用性が示唆された。

呼吸器感染症 20 例 (慢性気管支炎 5 例, 肺炎 4 例, 肺化膿症 3 例, 肺癌+気道感染 2 例, 肺結核 2 例, 膿胸 1 例, 気管支拡張症 1 例, 気管支喘息+気道感染 1 例, 肺結核+気道感染 1 例) に本剤を投与したときの臨床効果は、88.9% の有効率であった。これは、BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin)<sup>6)</sup> と同等であり、TIPC<sup>9)</sup> より優れた成績であった。

副作用としては、1 例の発疹の出現のほか、3 例に一

過性の肝機能異常, 1例に Hb 値の減少, および他の1例に軽度の白血球減少が認められた。TIPC 単独投与時の肝機能異常は6例中0例<sup>7)</sup>, また BRL 25000 (CVA + AMPC) 投与時は 18 例中1例<sup>6)</sup>にみられたのと比較すると, BRL 28500 投与 20 例中3例は多い傾向であるが, 本剤の検討症例数が少ないことにより今後更に検討が必要と考えられた。

#### 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) 山口恵三: ミクロブイヨン希釈法 (MIC 2000) による細菌感受性試験。Chemotherapy 30 : 1515~1516, 1982
- 3) 横田栄作, 佐藤光行, 建林和夫, 服部信之: BRL 25000 (Clavulanic acid-Amoxicillin) の微生物学的定量法による体液内濃度測定法に関する検討。Chemotherapy 30 (S-2) : 111~117, 1982
- 4) PALSLEY, 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 那須 勝, 他 : ペニシリン系抗生物質 Ticarcillin に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用。Chemotherapy 25 : 2632~2640, 1977
- 8) MADDOCKS, J. L. & J. R. MAY : "Indirect pathogenicity" of penicillinase-producing enterobacteria in chronic bronchial infections. Lancet, i : 793~795, 1969

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

KENJI MORI, KYOKO YAMASHITA, HIROKO NAKAZATO, MASAO NAGASAWA,  
HIDEAKI SHIGENO, NAOFUMI SUYAMA, HIRONOBU KOGA, TAKASHIGE MIYAZAKI,  
YOSHIKI FUKUDA, KOICHI WATANABE, HIKARU TANAKA, AKIMITSU TOMONAGA,  
SHIGERU KOHNO, YOSHITERU SHIGENO, YASUKO UEDA, YOJI SUZUYAMA,  
MASAKI HIROTA, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA  
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University

NOBUCHIKA KUSANO, MITSUO KAKU, KAZUO NODA, KAZUYUKI SUGAWARA,  
CHIKAKO MOCHIDA and KEIZO YAMAGUCHI  
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University

Laboratory and clinical studies on BRL 28500, a new antibiotic formulation of clavulanic acid (CVA, 1 part) and ticarcillin (TIPC, 15 parts), were carried out.

1) Antibacterial activity

A total of 341 clinical isolates were tested for susceptibility to a combination of TIPC and CVA, ampicillin (ABPC) and sulbactam (SBT). Minimum inhibitory concentrations (MICs) of BRL 28500, TIPC, TIPC+CVA 2 ( $\mu\text{g/ml}$ ), TIPC+CVA 10 ( $\mu\text{g/ml}$ ), ABPC and ABPC+SBT were measured by the serial microbroth dilution method. Addition of fixed amounts of CVA to serial dilutions of TIPC was used to prepare the samples of TIPC+CVA 2  $\mu\text{g/ml}$  and TIPC+CVA 10  $\mu\text{g/ml}$ . Ticarcillin MICs against *S. epidermidis*, *E. coli* and *K. pneumoniae* were remarkably lowered by the addition of low concentrations of CVA.

2) Serum and sputum levels of TIPC and CVA

TIPC (3.0 g) alone and BRL 28500 (3.2 g) were given intravenously to seven patients with chronic bronchitis and the TIPC concentrations in sputum were determined in a crossover method. Following administration of BRL 28500, three of the seven cases showed higher levels of TIPC in sputum than in the administration of TIPC alone.

3) Clinical evaluation and adverse reactions

Twenty patients with respiratory tract infections (chronic bronchitis 5, pneumonia 4, lung abscess 3, lung cancer+infection 2, pulmonary tuberculosis 2, pyothrax 1, bronchiectasis 1, bronchial asthma+infection 1, pulmonary tuberculosis+infection 1) were given 1.6 or 3.2 g BRL 28500 daily for 4 to 17 days by intravenous drip infusion. Sixteen cases responded satisfactory to the treatment. Two of the 20 patients were unassessable due to pulmonary tuberculosis. Consequently, the overall efficacy rate was 88.9% (16/18).

In the patients treated with BRL 28500, a rash was observed in one case. Transient changes in liver function were observed in 3 cases and a slight decrease of Hb and WBC were observed in two different cases.