

## 呼吸器感染症を場とする BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) に関する基礎的・臨床的研究

— $\beta$ -lactamase 産生菌感染症の増加を背景として—

永武 毅・松本慶蔵・力富直人・宇塚良夫・穴戸春美  
高橋 淳・大石和徳・田口幹雄・隆杉正和・坂本 翊  
森戸俊博・ムバキンシャラ・渡辺貴和雄  
長崎大学熱帯医学研究所内科

Ticarcillin と Clavulanic acid の合剤として開発された BRL 28500 は今日における  $\beta$ -lactamase 産生菌による感染症の増加に対応する抗生剤として登場したものである。私共は呼吸器感染症における本剤の有用性について基礎的・臨床的検討を行った。

主要呼吸器病原菌に対する本剤の MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> はインフルエンザ菌で 0.39 と 0.78  $\mu$ g/ml, 肺炎球菌で 1.56 と 6.25  $\mu$ g/ml, ブランハメラ・カタラーリスで 0.39 と 0.78  $\mu$ g/ml, 緑膿菌で 25 と 400  $\mu$ g/ml, 黄色ブドウ球菌で 3.13 と 25  $\mu$ g/ml であった。本剤の喀痰中への薬剤移行は他の  $\beta$ -lactam 剤とほぼ同じであり, 病巣中濃度は局所痰中濃度測定により高い濃度が得られた。今回の検討対象となった呼吸器感染症 25 症例に対する本剤の臨床効果は著効率の 48% を含め全体としての有効率も 92% とすぐれたものであった。起炎菌が明らかとなったのは 24 症例であったが, インフルエンザ菌が複数菌感染を含め 10 症例から, ブランハメラが同じく 9 症例から, 肺炎球菌が 6 症例から検出され, この 3 菌種は本剤によりすべて除菌された。一方緑膿菌は 8 症例から検出され, 除菌 4, 減少 2, 不変 2 の細菌学的効果が得られた。本剤による臨床的副作用は全くみられず, 1 症例で BUN 値の軽度上昇のみみられたのみである。以上のことから, 本剤は今日のいちじるしく変貌がみられる呼吸器感染症に対して有用な薬剤であると結論された。

今日の感染症の急激な変貌は現在多用されている薬剤に対する耐性菌の増加や新たな起炎菌の出現によってもたらされたものである。呼吸器感染症ではインフルエンザ菌やブランハメラ・カタラーリスにみられる  $\beta$ -lactamase 産生菌の増加や, 第 3 世代セフェム剤の開発, 使用と共に増加してきたとされる MRSA (MCRSA) やブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌などが注目されるようになった。したがって起炎菌を正しく把握し抗生剤を的確に選択するという化学療法の基本がますます重要視される時代となっている。

かかる中ですでに臨床応用がなされ一定の評価を得ているペニシリン系注射剤の Ticarcillin (TIPC)<sup>1)</sup> と  $\beta$ -lactamase 阻害剤の Clavulanic acid (CVA) の合剤である BRL 28500 がピーチャム薬品と明治製菓の共同で新たに開発された。そこで  $\beta$ -lactamase 産生菌にも安定となることによって TIPC が有している広域の抗生剤としての特徴が再び生かされるのかどうかを呼吸器感染症を場として基礎的・臨床的研究を行い, 本剤の有用性について検討した。

### I. 材料と方法

#### 1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

長崎大学熱帯医学研究所内科および関連 2 施設において 1984 年 1 月～12 月の 1 年間に呼吸器感染症患者喀痰から定量培養にて 10<sup>7</sup>/ml 以上に分離され, かつ病原性の明確な肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae* 以下 *S. pneumoniae*) 38 株, ブランハメラ・カタラーリス (*Branhamella catarrhalis* 以下 *B. catarrhalis*) 39 株, インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae* 以下 *H. influenzae*) 44 株, 緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa* 以下 *P. aeruginosa*) 27 株と 1983 年 1 月から 1985 年 3 月までの 2 年 3 ヶ月間に同様に分離された黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus* 以下 *S. aureus*) 26 株に対する本剤の抗菌力を日本化学療法学会標準法に準じて MIC を測定し, 従来の penicillin 剤, cephem 剤などとして  $\beta$ -lactam 剤と比較検討した。

接種菌液は肺炎球菌とブランハメラは 5% 馬脱線雑素血液加 Mueller Hinton Broth (M. H. Broth) [BBL], インフルエンザ菌は 5% 家兎消化血液加 M. H. Broth

(Fildes Broth), その他の菌種は M. H. Broth を用い 37°C 18 時間培養後, 各々同一の液体培地にて 10<sup>6</sup>/ml に希釈して作製した。

感受性測定培地は肺炎球菌とブランハメラは 5% 馬脱線維素血液加 M. H. Agar [BBL], インフルエンザ菌には 5% 家兎消化血液加 M. H. Agar (Fildes Agar), その他の菌種には M. H. Agar を用い, タイピングアパレーターD型〔武藤器械〕にて被検菌液を接種し, 37°C, 18 時間培養にて MIC を測定した。

2. 臨床症例における体内濃度測定

慢性呼吸器感染症 4 症例(慢性気管支炎 1, 慢性細気管支炎 1, 気管支拡張症 2)で本剤投与後の TIPC の血中濃度と喀痰中濃度を測定し, このうち気管支拡張症の 1 症例では本剤初回投与 1 時間後の経気管支的に採取した局所痰中濃度を測定した。

測定法は *Bacillus subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層カップ法による bioassay に行った。血液は血清を分離して検体とし, 喀痰あるいは局所痰は 20% N-acetyl cysteine を 1/5 量加えた後, 振盪液化して検体とした。測定培地には Trypticase Soy Agar (TSA) [BBL] を用いた。

3. 臨床的検討

1) 対象症例

昭和 58 年 12 月から昭和 60 年 5 月の間に当科の外来または入院治療の肺炎 3, 急性気管支炎 1, 慢性気管支炎 8, 慢性細気管支炎(び慢性汎細気管支炎) 5, 気管支拡張症 8 の計 25 症例の呼吸器感染症患者を対象とした。

2) 投与方法, 投与量

全症例点滴静注法にて投与した。1 回投与量は 1.6 g

が 16 症例で最も多く(64%), 3.2 g が 8 症例(32%), 最初 1.6 g から 3.2 g に増量して投与したのが 1 症例であった。1 日投与回数はすべて 2 回とし 5% ブドウ糖液, 生理食塩液または電解質液の 100~500 ml に溶解して, 原則として 1 時間で点滴した。投与日数は 5 日間から最長 13 日間であるが, 7 日間が最も多く 12 症例(48%)で, 次いで 5 日間の 7 症例(28%)であった。

3) 臨床効果の判定

全症例において本剤の投与前後および投与中の喀痰の喀痰定量培養法と喀痰炎症細胞診を行い, 起炎菌の決定とその消長を調べると共に, 自・他覚所見の改善度や臨床検査値の改善度から私共の抗生物質効果判定基準により, 著効(Excellent), 有効(Good), やや有効(Fair), 無効(Poor)の 4 段階判定を行った。

4) 副作用の検討

自・他覚所見, 血液生化学検査および尿検査の投与前後の成績から本剤による臨床的副作用, 検査値異常出現の有無を検討した。

II. 成績

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

1) 黄色ブドウ球菌 (Fig. 1)

黄色ブドウ球菌 26 菌株に対する MIC 成績ではすべての  $\beta$ -lactam 剤に耐性株がみられ, MIC 値 12.5  $\mu$ g/ml 以上の耐性株の比率は Ampicillin (ABPC) 26.9%, Methicillin (DMPPC) 23.1% (MRSA), Piperacillin (PIPC) 57.7%, TIPC 34.6% であるのに対して BRL 28500 は 26.9% であった。また MIC<sub>50</sub> の値は ABPC 3.13  $\mu$ g/ml, DMPPC 1.56  $\mu$ g/ml, PIPC 12.5  $\mu$ g/ml, TIPC 6.25  $\mu$ g/ml, BRL 28500 3.13  $\mu$ g/ml であった。

2) 肺炎球菌 (Fig. 2)

Fig. 1 Sensitivity distribution of *S. aureus* (26 strains)

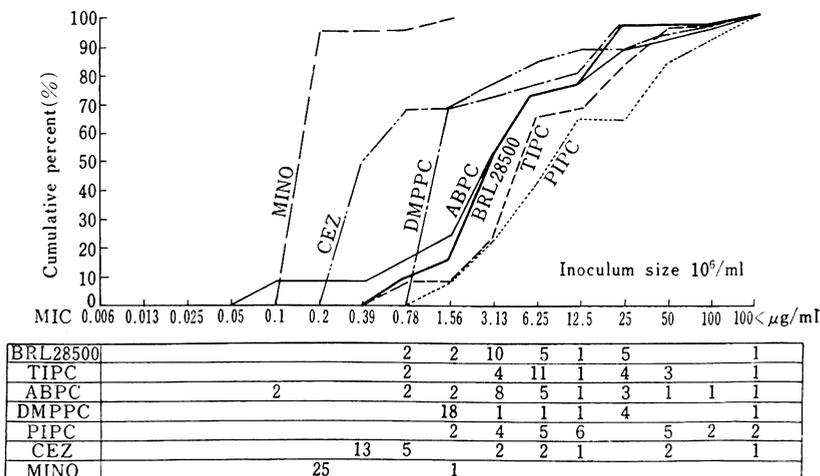
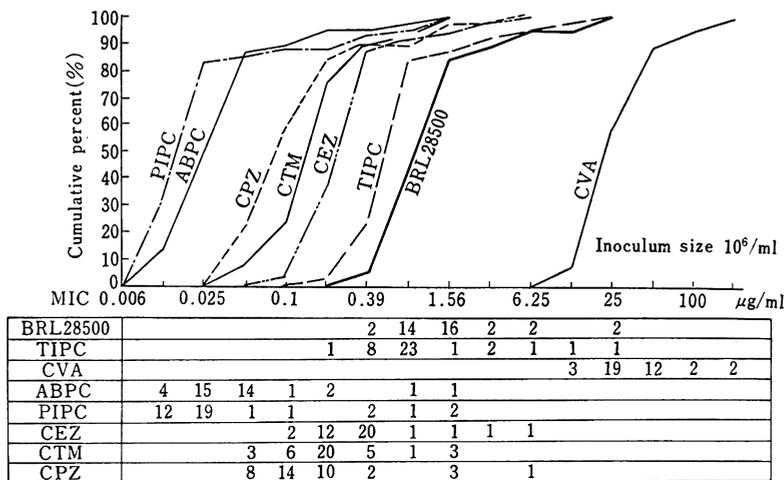
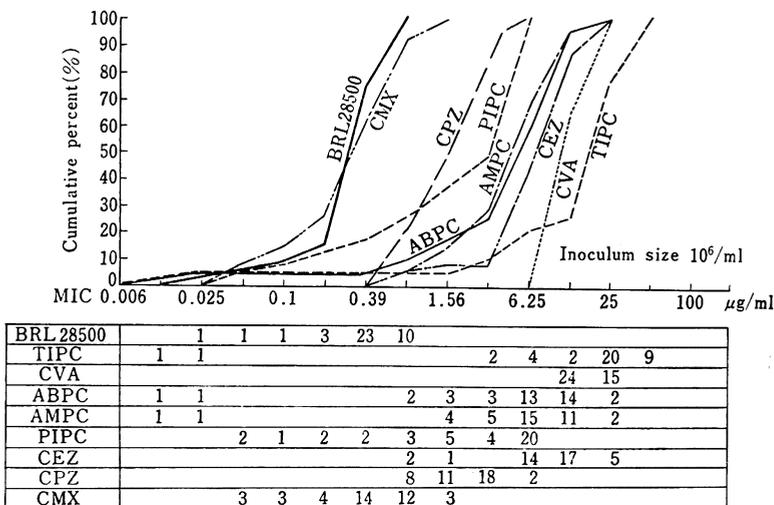


Fig. 2 Sensitivity distribution of *S. pneumoniae* (38 strains)Fig. 3 Sensitivity distribution of *B. catarrhalis* (39 strains)

肺炎球菌 38 株に対する  $MIC_{50}$  および  $MIC_{90}$  の値は ABPC 0.025, 0.2  $\mu\text{g/ml}$ , PIPC 0.025, 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , TIPC 0.78, 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , BRL 28500 1.56, 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , Cefazolin (CEZ) 0.39, 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , Cefotiam (CTM) 0.2, 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , Cefoperazone (CPZ) 0.1, 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であり  $\beta$ -lactamase によらない  $\beta$ -lactam 剤耐性菌がみられた。

### 3) ブランハメラ・カタラーリス (Fig. 3)

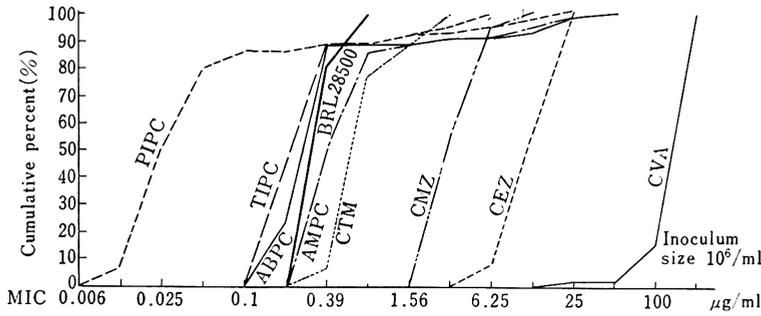
ブランハメラ・カタラーリス 39 株の  $MIC_{50}$  および  $MIC_{90}$  の値は ABPC 6.25, 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , Amoxicillin (AMPC) 6.25, 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , PIPC 6.25, 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , TIPC 25, 50  $\mu\text{g/ml}$ , BRL 28500 0.39, 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , CEZ 12.5, 25  $\mu\text{g/ml}$ , CPZ 3.13, 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , Cefmenoxime

(CMX) 0.39, 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。1984 年の呼吸器病原性の明確なブランハメラのうち  $\beta$ -lactamase 産生菌の占める割合は 92% であり TIPC にはほとんど耐性化していたが CVA と合剤にすることにより  $MIC$  値の著明改善がみられた。

### 4) インフルエンザ菌 (Fig. 4)

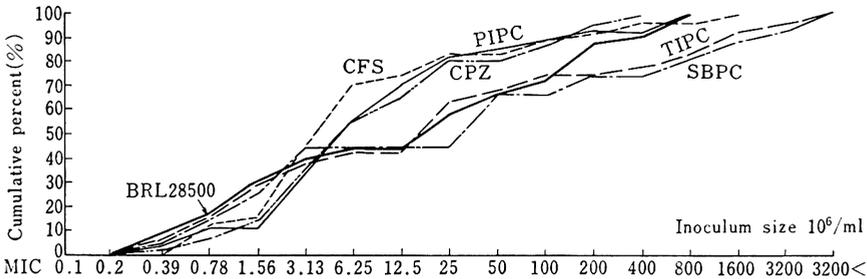
インフルエンザ菌 44 株の  $MIC_{50}$  および  $MIC_{90}$  は ABPC 0.39, 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , AMPC 0.39, 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , PIPC 0.025, 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , TIPC 0.39, 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , BRL 28500 0.39, 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , CEZ 12.5, 25  $\mu\text{g/ml}$ , CMZ 3.13, 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , CTM 0.78, 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , であり 1984 年のインフルエンザ菌における  $\beta$ -lactamase 産生菌の占める比率は 13.6% であった。

Fig. 4 Sensitivity distribution of *H. influenzae* (44 strains)



BRL28500	36		8							
TIPC	19	20	1	1	1	1	1	1	1	1
CVA									1	6
ABPC	10		29		1		1		2	1
AMPC	22		16		1		1		2	1
PIPC	3	19	13	3	1	1	2	2		
CEZ									4	21
CMZ									18	2
CTM			3		31		5		5	

Fig. 5 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* (27 strains)



BRL28500	2	2	4	3	1	4	2	2	4	1	2								
TIPC	1	3	4	2	2	5	1	2	1	1	3	1	1						
PIPC	1	2	6	6	4	3	1	1	1	2									
SBPC	1	3	3	5			6		2		2	2	1	2					
CPZ	1	1	2	6	5	3	4		2	2	1								
CFS	3	1	8	7	1	2		2	1	1									

5) 緑膿菌 (Fig. 5)

緑膿菌 27 株に対する MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> の値は PIPC 6.25, 200 µg/ml, SBPC 50, 3,200 µg/ml, TIPC 25, 1,600 µg/ml, BRL 28500 25, 400 µg/ml, CPZ 6.25, 200 µg/ml, Cefsulodin (CFS) 6.25, 200 µg/ml であった。しかるに MIC 値が 0.39~6.25 µg/ml に分布する感受性株の比率でみると PIPC 55.6%, SBPC 44.4%, TIPC 44.4%, BRL 28500 44.4%, CPZ 55.6%, CFS 70.4% の成績が得られた。

2. 臨床症例における体内濃度測定

Table 1 には本剤の体内濃度を測定した 4 症例の血中濃度ピーク値および喀痰中濃度ピーク値を、Fig. 6 にはこのうちの経気管支的局所採痰法を施行した 1 症例の成績を示した。本剤の 1 回投与量が 1.6 g の 3 症例で血中濃度ピーク値が 86.8 から 137.4 µg/ml, 喀痰中濃度

ピーク値が 1.13 から 2.86 µg/ml に分布し、喀痰中への薬剤の移行率 (喀痰中濃度ピーク値/血中濃度ピーク値 × 100) も 1.3% から 2.2% の間であった。また気管支拡張症の 1 症例では 3.2 g の投与を行ったが、血中濃度ピーク値が 214.2 µg/ml, 喀痰中濃度ピーク値が 2.24 µg/ml で移行率は 1.0% であった。上記 1.6 g 投与の 1 症例で点滴終了後の 3ヶ所の局所痰濃度が 7.8~16.6 µg/ml であり、同時に測定した喀痰中濃度ピーク値に比べて最高 9.4 倍の高い濃度が検出された。

3. 臨床検討成績

本剤で治療した呼吸器感染症 25 症例の概要を Table 2 に、臨床検査成績を Table 3 に示した。

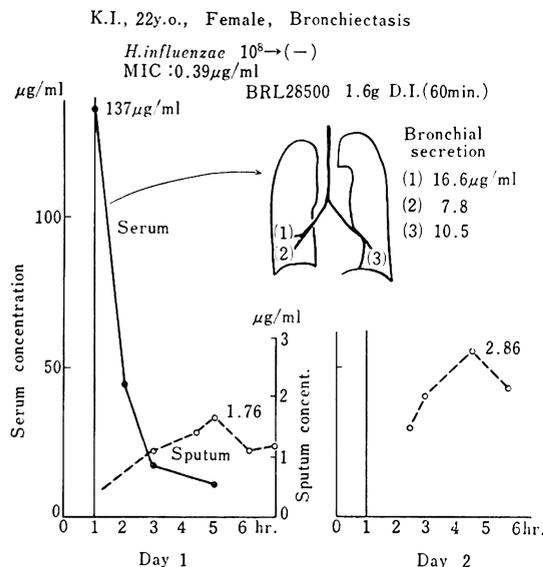
(1) 臨床効果

疾患別臨床効果のまとめを Table 4 に示したが、肺炎 3, 急性気管支炎 1 の急性呼吸器感染症の有効率は

Table 1 Serum peak levels and sputum peak levels of Ticarcillin in patients treated with BRL 28500

No.	Diagnosis	Single dose (g)	Route of administ.	Peak levels ( $\mu\text{g/ml}$ )		Sputum Serum (%)	Bacteriological examination	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )
				Serum	Sputum			
11	Chr. bronchitis	1.6	D.I.	86.8	1.13	1.3	<i>B. catarrhalis</i> $10^8$ <i>S. pneumoniae</i> $10^7$ →(-)	0.78 0.78
14	Chr. bronchiolitis	1.6	D.I.	93.1	2.02	2.2	<i>B. catarrhalis</i> $10^8$ →(-)	NT
20	Bronchiectasis	1.6	D.I.	137.4	2.86	2.1	<i>H. influenzae</i> $10^8$ →(-)	0.39
25	Bronchiectasis	3.2	D.I.	214.2	2.24	1.0	<i>P. aeruginosa</i> $10^8 \rightarrow 10^6 \rightarrow 10^8$	12.5→25→100<

Fig. 6 Concentration of TIPC in serum, sputum and intra-bronchial secretion in a patient with bronchiectasis



100%であった。慢性呼吸器感染症では慢性気管支炎8症例の有効率が100%、慢性細気管支炎(び慢性汎細気管支炎)5症例の有効率が80%、気管支拡張症8症例の有効率が88%であり、呼吸器感染症25症例全体での有効率は92%であった。無効の2症例と本剤の特徴をよく示している有効4症例については後述する。

## (2) 細菌学的効果

呼吸器感染症25症例のうち起炎菌の確定できなかったのは気管支拡張症を基礎に有する患者にみられた肺炎の1症例のみであり、24症例の細菌学的効果と臨床効果を対比した成績をTable 5に示した。単独菌感染が15症例、2菌感染が8症例と3菌感染が1症例であった。単独菌感染で最も多かったのがインフルエンザ菌の6症例で次いで緑膿菌5症例、ブランハメラ3症例、肺炎球菌1症例であった。このうち本剤が無効であったの

は緑膿菌の2症例のみであり、他の菌種はすべて除菌され、臨床的にも有効以上の成績であった。複数菌感染ではブランハメラと肺炎球菌が2症例、ブランハメラとインフルエンザ菌が2症例であった他、黄色ブドウ球菌と緑膿菌、肺炎球菌とインフルエンザ菌、肺炎球菌と緑膿菌、ブランハメラと緑膿菌が各1症例、ブランハメラ、インフルエンザ菌と肺炎球菌の3菌感染が1症例にみられた。複数菌感染のうち緑膿菌が2例で菌数の減少にとどまった他はいずれも除菌された。

## (3) 本剤に特徴のある症例の検討

以下に本剤が有効であり、かつ特徴的であった4症例の概略を示す。

**No. 3** N.T., 60歳, 男, 肺炎, 慢性気管支炎, 慢性肺気腫 (Fig. 7)

約5年位前から咳嗽, 喀痰がみられるようになり, 3年位前からほぼ冬期を中心に膿性喀痰と発熱を伴う急性増悪のため近医にて治療を受けていた。昭和60年5月7日喀痰量の増加, 呼吸困難を自覚する様になり翌日朝からは悪寒と発熱(39°C台)が出現したため来院した。胸部X線で左下肺野に軽度の浸潤陰影をみとめ肺炎と診断され直ちに入院となった。入院時の喀痰膿性部分のグラム染色でグラム陰性双球菌とグラム陽性球菌を多数みとめ, かつ好中球の増加と両菌の貪食像もみられた。慢性呼吸器感染症を基礎疾患に有する患者の肺炎であるため組織移行を考慮して1回の投与量を3.2gとして1日2回の点滴を開始したところ, 起炎菌として $10^8/\text{ml}$ 以上に検出された肺炎球菌とブランハメラは共に2日後に除菌された。臨床症状の改善, 胸写上の陰影の消失はすみやかであり著効と判定された。起炎菌のうちブランハメラは $\beta$ -lactamase産生菌でありTIPC 12.5  $\mu\text{g/ml}$ のMICに対して, 本剤では0.39  $\mu\text{g/ml}$ の高感受性であった。

**No. 11** C.Y., 59歳, 女, 慢性気管支炎, 気管支喘息 (Fig. 8)

昭和60年3月4日膿性喀痰の増加と喘息発作のため

Table 2-1 Clinical response of the treatment with BRL 28500

No.	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological exam.			Dose of BRL 28500 (g×times×days)	Clinical effect	Side effect
							Before	β-lactamase	After			
1	T.Y.	59	F	38.5	Pneumonia	Bronchiectasis	N.F.		(-)	1.6×2×11	Good	(-)
2	S.M.	70	M		Pneumonia	Gastric cancer (post operation)	<i>S. pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup>	NT	(-)	3.2×2×7	Excellent	(-)
3	N.T.	60	M	40	Pneumonia	Chronic bronchitis	<i>B. catarrhalis</i> 10 <sup>8</sup> <i>S. pneumoniae</i> 10 <sup>8</sup>	(+) NT	(-)	3.2×2×7	Excellent	(-)
4	H.Y.	85	F		Acute bronchitis	Cerebral apoplexy	<i>S. aureus</i> 10 <sup>8</sup> <i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup>	NT	(-)	1.6×2×2 3.2×2×6	Good	(-)
5	K.T.	79	F		Chronic bronchitis	Polyarteritis Nodosa	<i>B. catarrhalis</i> 10 <sup>9</sup>	(+)	(-)	1.6×2×5	Excellent	(-)
6	Y.N.	59	F	54	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>7</sup>	(-)	(-)	1.6×2×5	Excellent	(-)
7	T.K.	73	M	59.6	Chronic bronchitis	Lung cancer	<i>B. catarrhalis</i> 10 <sup>8</sup>	(+)	(-)	1.6×2×5	Excellent	(-)
8	M.H.	64	F	53	Chronic bronchitis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> 10 <sup>8</sup> <i>H. influenzae</i> 10 <sup>8</sup>	(-) (+)	(-)	1.6×2×6	Excellent	(-)
9	H.N.	63	F	48	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>7</sup> <i>B. catarrhalis</i> 10 <sup>7</sup>	(-) (+)	(-)	1.6×2×7	Excellent	(-)
10	T.A.	64	F	33	Chronic bronchitis	R.A.	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>7</sup>	(-)	(-)	1.6×2×7	Excellent	(-)
11	C.Y.	59	F	57	Chronic bronchitis	Bronchial Asthma	<i>B. catarrhalis</i> 10 <sup>8</sup> <i>S. pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup>	(+) (-)	(-)	1.6×2×7	Excellent	(-)
12	S.O.	72	M	60	Chronic bronchitis	R.A.	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup>	NT	(-)	3.2×2×7	Good	(-)
13	S.O.	73	M	60	Chr. bronchiolitis	Cerebral apoplexy R.A.	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>9</sup>	NT	(-)	1.6×2×5	Excellent	(-)
14	R.H.	75	M	41	Chr. bronchiolitis	Chr. hepatitis D.M. Chr. sinusitis	<i>B. catarrhalis</i> 10 <sup>8</sup>	(-)	(-)	1.6×2×7	Good	(-)

Table 2-2 Clinical response of the treatment with BRL 28500

No.	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological exam.			Dose of BRL28500 ( $\mu$ $\times$ times $\times$ days)	Clinical effect	Side effect
							Before	$\beta$ -lactamase	After			
15	F.A.	71	F	42	Chr. bronchiolitis	R.A.	<i>B. catarrhalis</i> 10 <sup>8</sup> <i>H. influenzae</i> 10 <sup>9</sup> <i>S. pneumoniae</i> 10 <sup>8</sup>	(+) (-) NT	(-)	1.6 $\times$ 2 $\times$ 7	Good	(-)
16	F.A.	72	F	43	Chr. bronchiolitis	R.A.	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup>	(+)	10 <sup>7</sup>	3.2 $\times$ 2 $\times$ 7	Poor	(-)
17	K.I.	52	M	45	Chr. bronchiolitis	(-)	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>7</sup>	(-)	(-)	3.2 $\times$ 2 $\times$ 13	Good	(-)
18	K.I.	34	F	52	Bronchiectasis	(-)	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>7</sup>	(-)	(-)	1.6 $\times$ 2 $\times$ 5	Good	(-)
19	Z.H.	70	M	62	Bronchiectasis	D.M. H.T.	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>7</sup>	(+)	(-)	1.6 $\times$ 2 $\times$ 5	Good	(-)
20	K.I.	22	F	48	Bronchiectasis	Chr. sinusitis	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>8</sup>	(-)	(-)	1.6 $\times$ 2 $\times$ 6	Excellent	(-)
21	H.M.	48	M	44	Bronchiectasis	(-)	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>5</sup> <i>B. catarrhalis</i> 10 <sup>8</sup>	(+)	(-)	3.2 $\times$ 2 $\times$ 7	Excellent	(-)
22	S.F.	63	F	50	Bronchiectasis	(-)	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>8</sup> <i>S. pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup>	NT	10 <sup>4</sup> (-)	1.6 $\times$ 2 $\times$ 7	Good	(-)
23	Y.S.	56	F	62	Bronchiectasis	(-)	<i>B. catarrhalis</i> 10 <sup>8</sup> <i>H. influenzae</i> 10 <sup>8</sup>	(+) (-)	(-)	1.6 $\times$ 2 $\times$ 7	Good	(-)
24	S.F.	63	F	50	Bronchiectasis	(-)	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>8</sup>	NT	(-)	3.2 $\times$ 2 $\times$ 5	Good	(-)
25	S.S.	35	M	52.5	Bronchiectasis	(-)	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>8</sup>	NT	10 <sup>8</sup>	3.2 $\times$ 2 $\times$ 12	Poor	(-)

Table 3 Laboratory findings before and after treatment with BRL 28500

No.	B.T.(°C)		RBC( $\times 10^4$ )		Hb		WBC		ESR(1')		CRP		GOT		GPT		Al-P**		BUN		Creat.	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	38.2	36.8	361	307	11.1	11.1	9,500	5,100	NT	NT	4+	+	27	18	12	13	195	146	13	12	0.8	0.6
2	37.3	36.6	386	379	12.4	12.4	11,200	6,300	68	21	5+	(±)	21	22	18	18	8.9*	8.7*	18	19.2	1.1	1.2
3	39.0	36.6	415	394	13.7	12.5	7,800	4,200	40	55	4+	2+	18	11	9	6	152	130	14	8	1.0	0.8
4	37.0	37.0	303	310	10.4	9.4	8,500	13,900	23	85	(-)	(-)	31	18	14	16	7.1*	7.3*	15.7	12.8	0.99	0.5
5	36.8	36.5	339	345	10.3	10.4	8,200	9,000	119	45	2+	+	10	9	4	7	136	131	31	39	0.7	0.8
6	37.2	36.2	402	395	12.0	11.9	9,600	5,500	36	24	+	(-)	11	12	10	11	180	172	12	11	0.9	0.9
7	36.8	36.2	322	314	10.3	10.2	5,000	4,600	124	70	2+	+	23	23	8	19	112	104	18	15	1.0	1.0
8	36.8	36.2	492	487	14.8	14.7	9,900	6,400	44	30	2+	(±)	24	26	20	24	212	218	18	16.3	1.1	1.0
9	37.9	36.4	462	470	13.8	13.9	10,600	7,000	68	29	4+	+	12	18	11	20	160	178	17.3	16.6	0.9	0.8
10	37.3	36.6	342	363	8.2	9.2	4,900	4,000	124	95	+	+	16	20	9	11	166	186	18	21	1.1	1.1
11	37.4	36.0	410	402	12.6	12.3	8,800	4,600	42	40	2+	(-)	15	16	11	14	140	140	10	11	0.9	0.9
12	36.8	36.3	382	371	11.3	10.6	7,800	6,100	81	94	5+	3+	13	15	12	13	130	139	26	27	1.3	1.4
13	37.8	36.8	424	374	11.8	9.9	7,200	5,700	NT	NT	6+	3+	11	12	12	11	144	122	32	35	1.4	1.3
14	38.2	37.0	292	308	10.2	10.2	6,300	7,000	28	17	+	(-)	79	52	27	29	4.2*	4.3*	15.9	23.2	1.0	1.1
15	36.8	36.6	340	330	9.5	10.0	9,200	6,400	113	85	3+	2+	13	13	13	10	308	233	17	13	1.0	0.9
16	36.5	36.8	366	335	11.2	10.1	8,900	6,200	78	60	3+	2+	16	14	8	9	281	258	17	21	1.0	1.0
17	36.8	36.8	430	445	13.3	13.6	4,600	3,400	78	23	2+	(-)	17	25	8	22	149	154	19	14	1.0	0.9
18	37.5	36.2	421	430	12.8	12.9	13,800	6,500	38	19	3+	(-)	19	20	19	21	244	238	14	16	0.8	0.9
19	37.2	36.4	416	429	13.2	13.4	7,800	4,700	28	17	+	(-)	24	22	16	20	143	140	16	18	1.3	1.2
20	37.0	36.5	376	372	11.6	11.2	7,400	6,700	47	17	2+	(-)	12	13	8	9	108	93	16	11	0.8	0.9
21	36.4	36.3	460	468	15.2	15.4	6,100	6,100	8	2	+	(-)	20	25	14	15	247	208	11	10	0.7	0.7
22	37.0	36.3	427	415	12.1	11.9	7,800	5,600	64	55	2+	+	15	17	8	7	150	146	15	14	1.1	1.1
23	36.8	36.8	372	390	11.9	12.6	5,200	4,900	61	23	(-)	(-)	16	20	15	19	125	126	23	25	0.9	1.0
24	36.9	36.6	415	415	11.8	11.9	5,500	5,600	53	48	(±)	+	17	17	7	7	146	150	14	10	1.1	1.1
25	37.0	37.4	556	507	14.6	13.7	4,200	6,500	20	41	2+	3+	14	20	13	24	127	145	12	13	1.0	1.0

Normal range of Al-P \* : 3-13(KAU) \*\* : 50-245(IU) NT : Not test

Table 4 Clinical response to BRL 28500 treatment

Infection	No. of cases.	No. with response of				% of clinical response
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	3	2	1			100
Acute bronchitis	1		1			100
Chronic bronchitis	8	7	1			100
Chr. bronchiolitis	5	1	3		1	80
Bronchiectasis	8	2	5		1	88
Total	25	12	11	0	2	92

Table 5 Correlation between causative organisms of pulmonary infections and clinical or bacteriological effect

Causative organisms	No. of cases.	Clinical effect				Bacteriological effect		
		Excellent	Good	Fair	Poor	Eradicated	Decreased	Persisted
<i>S. pneumoniae</i>	1	1				1		
<i>B. catarrhalis</i>	3	2	1			3		
<i>H. influenzae</i>	6	3	3			6		
<i>P. aeruginosa</i>	5	1	2		2	3		2
<i>S. aureus</i> + <i>P. aerug.</i> *	1		1			1	1*	
<i>S. pneumo.</i> + <i>B. cata.</i>	2	2				2		
<i>S. pneumo.</i> + <i>H. inf.</i>	1	1				1		
<i>S. pneumo.</i> + <i>P. aerug.</i> *	1		1			1	1*	
<i>B. cata.</i> + <i>H. inf.</i>	2	1	1			2		
<i>B. cata.</i> + <i>P. aerug.</i>	1	1				1		
<i>B. cata.</i> + <i>H. inf.</i> + <i>S. pneumo.</i>	1		1			1		
Total	24	12	10	0	2	22	2	2

Fig. 7 N. T. 60 y. o. Male Pneumonia  
Chr. bronchitis, CPE

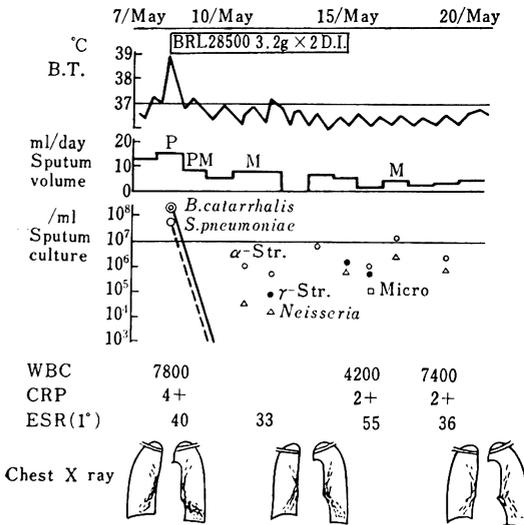
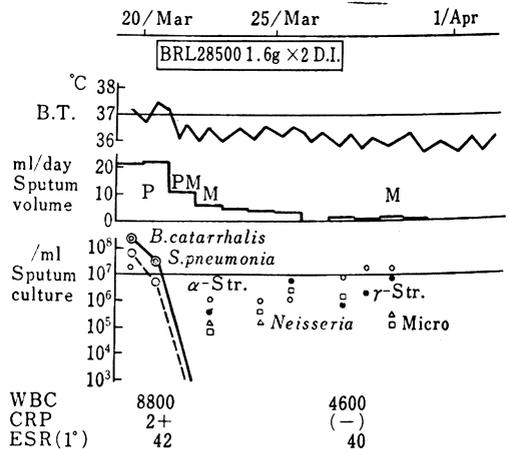


Fig. 8 C. Y. 59 y. o. Female Chr. bronchitis  
Bronchial Asthma



近医入院となるも改善みられず、精査治療のため同3月19日当科転院となった。入院時1日20ml以上の膿性喀痰があり、喀痰グラム染色にて多数のグラム陰性双球菌と好中球による貪食像も数多くみられ、グラム陽性双球菌も中程度に増加がみられ、起炎菌としてブランハマラと肺炎球菌が予測された。そこで本剤の1回投与量を1.6gとし、1日2回の点滴静注を開始したところ、菌の消失、臨床症状および炎症反応の改善はきわめてすみやかで著効であった。後日測定した本剤に対する起炎菌のMIC値はブランハマラ、肺炎球菌共に0.78 μg/mlであり、また喀痰中濃度のピーク値は1.13 μg/mlで両菌のMICを超えていた。

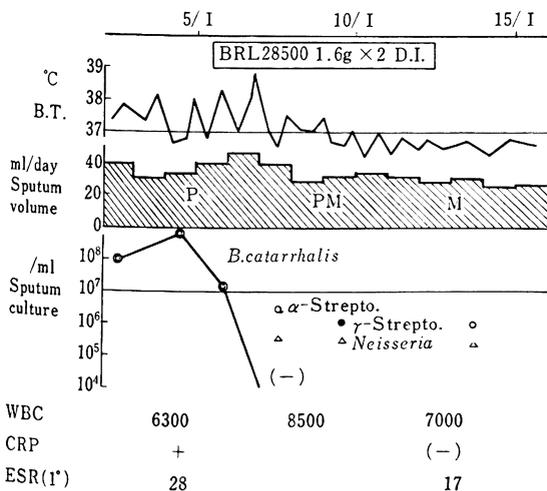
**No. 14** R. H., 75歳, 男, 慢性細気管支炎(び慢性汎細気管支炎)(Fig. 9)

昭和53年から慢性細気管支炎の診断にて当科とN病院にて治療を受けていた。昭和59年N病院入院中の1月2日から発熱出現し、1月5日には38°C台の発熱、膿性喀痰、咳嗽も増強し呼吸困難もみられるようになった。1月3日の喀痰グラム染色でグラム陰性双球菌多数と好中球による貪食像がみられ、ブランハマラによる急性増悪と診断された。1月5日から本剤の1回量1.6g 1日2回の点滴静注を開始したところ、投与開始3日後には解熱し起炎菌も消失した。本症例は投与7日間で臨床症状、炎症反応も改善し有効と判定された。

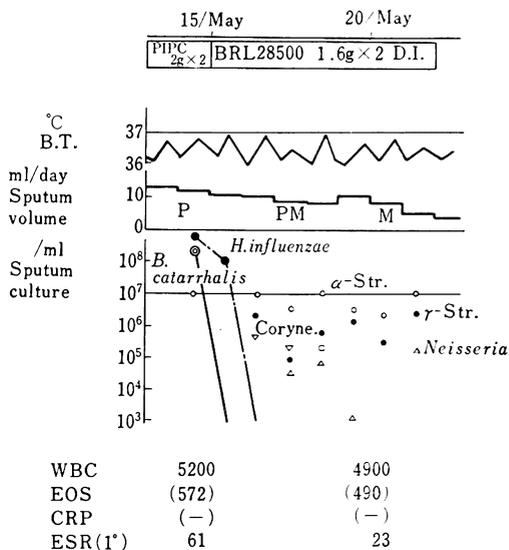
**No. 23** Y. S., 56歳, 女, 気管支拡張症(Fig. 10)

昭和60年当科入院中の5月初旬より喀痰膿性となり喀痰定量培養によりインフルエンザ菌、ブランハマラ、肺炎球菌の3菌感染であり5月8日からPIPC 1回2g 1日2回の点滴投与が開始され一時咳嗽、喀痰量は減少

**Fig. 9** R. H. 75 y. o. Male Chronic bronchiolitis (D. P. B.)



**Fig. 10** Y. S. 56 y. o. Female Bronchiectasis



したが喀痰膿性度不変で5月15日、喀痰グラム染色でグラム陰性小桿菌とグラム陰性双球菌多数と好中球による貪食像がみられPIPC無効のインフルエンザ菌とブランハマラの混合感染と考えられたため本剤1.6g 1日2回の投与に変更した。本剤投与開始2日目には2菌共に消失し、臨床症状も改善して有効と判定した。

(4) 無効症例の解析

次に本剤が無効であった2症例を示す。

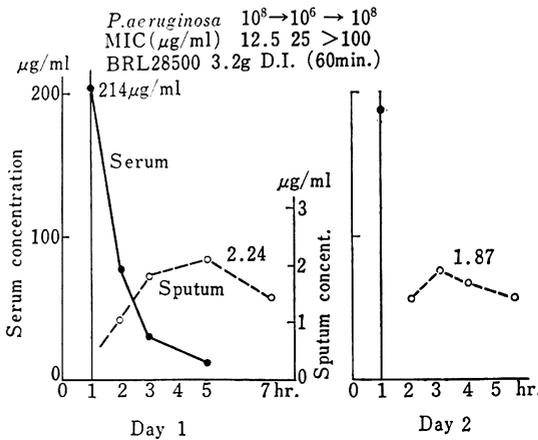
**No. 16** F. A., 72歳, 女, 慢性細気管支炎(び慢性汎細気管支炎)

昭和49年3月頃から咳嗽、喀痰出現。昭和58年11月当科入院精査し上記診断を受けた。59年8月中旬より喀痰膿性となり、喀痰定量培養にて緑膿菌が10<sup>7</sup>/ml検出されたため8月20日より本剤3.2g 1日2回の投与を開始したが投与3日目頃に喀痰量がわずかに減少したのみで菌数は不変であり7日間の投与にて無効と判定した。後日判明した起炎菌のMIC値は本剤に対して100 μg/ml以上の耐性を示した。

**No. 25** S. S., 35歳, 男, 気管支拡張症(Fig. 11)

昭和58年11月当科入院精査にて両側下葉気管支を中心にう泡状気管支拡張症と同部位への血流不全が確認された。昭和59年9月中旬より37°C台の発熱および喀痰量の増加、全身倦怠感出現し9月20日に2回目の入院となった。入院時の喀痰グラム染色でグラム陰性桿菌多数と好中球および細胞残渣などがみとめられ緑膿菌による急性増悪が考えられた。そこで本剤の3.2gの1日2回点滴を開始し、3日目には咳嗽、喀痰量もわずかに減少し、入院時10<sup>8</sup>/mlの菌数も投与6日目には

Fig. 11 S. S. 35 y. o. Male bronchiectasis



10<sup>9</sup>/ml に減少した。しかし投与 12 日目頃からは再び臨床症状も悪化し、菌数も 10<sup>9</sup>/ml に再増加がみられて無効となった。投与開始日、2 日目に測定した喀痰中抗生剤濃度のピーク値は 2.24  $\mu\text{g/ml}$  であり、入院時の起炎菌の本剤に対する MIC は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  で本剤投与中に 25  $\mu\text{g/ml}$  からさらに 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌へと変化していた。

#### (5) 副作用

自・他覚的な臨床的副作用は 25 症例で全くみとめられなかった。本剤によると思われる臨床検査値異常出現は No. 14 で BUN が投与前値の 15.9 mg/dl が投与終了時に 23.2 mg/dl と軽度上昇しており、2 週間後の再検査で 18.3 mg/dl に改善していた。この症例での血清クレアチニンや尿沈渣では経過中に異常はなかった。また 3 症例で GPT の上昇 (No. 7, No. 17, No. 25) がみられたがいずれも正常範囲内での動きであり、検査値異常とはならなかった。

#### (6) 臨床効果の総括

呼吸器感染症 25 症例に対する本剤の著効率は 48% ときわめて高いもので全体としての有効率も 92% であった。これは細菌学的効果が 88.2% (除菌率) であったことの反映でもあり、不明の 1 例を除けばすべて本剤の適応菌種であった。1 例に軽度の BUN 上昇がみられた他は臨床的副作用もなく、安全性についても特別な問題はないものと思われた。

### III. 考 察

今日、呼吸器感染症の起炎菌の変貌にはめざましいものがある。過去 10 年間呼吸器感染症起炎菌の第 1 位の座にあるインフルエンザ菌についていえばこの数年間でほぼ全国的に 10~20% 前後の  $\beta$ -lactamase 産生菌がみられるようになってきた<sup>2)</sup>。またこれまでペニシリン剤

に対する耐性が問題にならなかった肺炎球菌にも  $\beta$ -lactamase によらない耐性菌の出現がみられ注目されている<sup>3)</sup>。また最近 5 年間で症例が急増し、呼吸器病原菌としてのみならず耳鼻科領域、歯科領域でも感染症報告がみられるようになったブランハメラ・カタラーリスは 1984 年には著者らの施設の成績では、インフルエンザ菌、肺炎球菌に次いで呼吸器感染症第 3 位の起炎菌となっていた<sup>4,5)</sup>。しかも症例の急増に一致して  $\beta$ -lactamase 産生にもとづく耐性菌が増加しており 1980~1981 年は 50% であったものが 1983 年には 74% に達していることが明らかとなった<sup>6)</sup>。緑膿菌は依然として気管支拡張症などで難治の慢性気道感染症の起炎菌となることが多い。近年の抗緑膿菌剤の開発により治療への展望が開かれてきたが、最近これらの薬剤にも徐々に耐性化の進行が報告されるようになってきている<sup>7)</sup>。黄色ブドウ球菌が最近再び注目を集めている最大の理由は MRSA をはじめとする多剤耐性菌による感染症が各種感染症で増加傾向<sup>8~10)</sup>にあるためであり、その耐性機構も横田らによって解明されてきている。肺炎桿菌は従来 penicillinase 産生能があり重篤な肺炎、肺化膿症の起炎菌となる反面で単なる菌交代現象で喀痰に出現することも多い。しかるに第 2 世代セフェム剤の開発、使用が盛んになるにつれて本菌の出現頻度は著しく減少している<sup>9)</sup>。以上の 6 菌種の呼吸器主要起炎菌の他にもブドウ糖非発酵菌や嫌気性菌による感染症も注目されている。したがって、 $\beta$ -lactamase に対して安定の広域ペニシリン剤として登場してきた BRL 28500 がこれらの多様な起炎菌による呼吸器感染症に対していかなる有効性を発揮し得るかを検討した。まず本剤に対する薬剤感受性から MIC<sub>50</sub> が 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下の菌種は黄色ブドウ球菌 (3.13  $\mu\text{g/ml}$ )、肺炎球菌 (1.56  $\mu\text{g/ml}$ )、ブランハメラ (0.39  $\mu\text{g/ml}$ )、インフルエンザ菌 (0.39  $\mu\text{g/ml}$ ) の 4 菌種であり、緑膿菌の MIC<sub>50</sub> は 25  $\mu\text{g/ml}$  と高い値を示したが 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性も 40% にみられ、これらには本剤の有効性が十分期待出来る成績であった。また私共は検討しなかったが肺炎桿菌に対しても CVA との合剤にすることにより TIPC の MIC は著明改善することが知られており本剤の有効性が期待される。

喀痰中への薬剤移行については血中濃度ピーク値の 1~2% 台で従来のペニシリン系抗生剤と同様な成績であり、病巣局所の濃度は喀痰中の数倍~十倍程度の薬剤濃度が得られることが今回の検討でも明らかである。したがってこれらの成績からみて 1.6 g の投与量では 2~5  $\mu\text{g/ml}$ 、3.2 g の投与量では 5~10  $\mu\text{g/ml}$  の病巣中濃度が十分期待できる。

したがってかかる基礎データをふまえた上で 25 症例

の本剤投与症例を分析してみるとインフルエンザ菌が複数菌を含め 10 症例、ブランハメラが同様に 9 症例、肺炎球菌が 6 症例の起炎菌として検出されたが、これはすべて除菌された。このことはインフルエンザ菌とブランハメラの薬剤耐性が  $\beta$ -lactamase によるものが主体であり、これに本剤がすぐれた有効性を発揮したと考えられた。緑膿菌は 8 症例で検出され、除菌 4、減少 2、不変 2 の細菌学的成績が得られたが、これには臨床検討に際して出来るだけ薬剤感受性の成績を参考としたため、最初の本剤の緑膿菌感染症に対する期待度をはるかに越えた有効率 (75%) が得られた。しかし緑膿菌はすでに述べたごとく抗緑膿菌抗生剤として開発された薬剤にも耐性化が進行しており、薬剤感受性成績は病院間での差も大きいことが明らかであるので本剤の使用に際しても薬剤感受性の成績を参考とすべきである。

以上の検討成績から本剤は今日呼吸器感染症の起炎菌のほぼ 7 割以上を占めているインフルエンザ菌、肺炎球菌、ブランハメラ、緑膿菌をはじめ黄色ブドウ球菌や肺炎桿菌に対しても有効な薬剤と言える。投与量についてはインフルエンザ菌とブランハメラに関しては 1.6 g 1 日 2 回の点滴静注で良く、緑膿菌に関しては 3.2 g 1 日 2 回あるいはさらに症例によっては増量が必要と考えられた。

本剤による臨床的副作用が全くなく、BUN の軽度上昇が 1 例みられたのみであることは十分安全性について評価して良い成績であるが、今回の臨床試験が比較的短期間の投与症例が多かった点にも助けられていると思われる。長期投与での安全性については今後検討が必要である。しかるに著効率が示すように本剤を長期投与する必要がある症例は少ないとの見方も出来、今回の検討でも TIPC と CVA の合剤によると思われる新たな副作用の出現はなかった。

以上のことから本剤は今日変貌している呼吸器感染症に対して有用な薬剤と思われる。

## 文 献

- 1) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 野口行雄, 渡辺貴和雄, 鈴木寛, 永武毅, 玉置公俊, 羅士易, 井手政利: Ticarcillin の基礎的・臨床的研究—慢性呼吸器感染症を中心に—. *Chemotherapy* 25 (9): 2641~2649, 1977
- 2) 松本慶蔵, 他: 本邦における Ampicillin 耐性インフルエンザ菌感染症の現況. *Chemotherapy* 33 (8): 674~681, 1985
- 3) 西岡きよ: 特集呼吸器感染症, 菌側因子をめぐる最近の動向—*Streptococcus pneumoniae*—. *臨床と細菌* 4 (11): 397~401, 1984
- 4) 松本慶蔵, 永武毅, 力富直人, MBAKI NSIALA, 渡辺貴和雄: ブランハメラ・カタラーリス性感染症—特に呼吸器感染症を中心に—. *感染・炎症・免疫* 15 (3): 147~158, 1985
- 5) 松本慶蔵: 呼吸器感染症と抗生物質. *薬の知識* 36 (8): 12~16, 1985
- 6) 永武毅, 松本慶蔵, 力富直人, 渡辺貴和雄: ブランハメラ感染症—呼吸器感染症における  $\beta$ -lactamase 産生菌の急増とその臨床像—. *医学のあゆみ* 131 (13): 823~826, 1984
- 7) 松本慶蔵, 工藤和治, 隆杉正和: 呼吸器感染症の起炎菌の流れとその意義. *臨床成人病* 13 (6): 959~964, 1983
- 8) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永武毅, 力富直人, 高橋淳, 鈴木寛: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌第 1 報  $\beta$ -lactam 剤感受性について. *Chemotherapy* 32 (6): 344~353, 1984
- 9) 島田馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 畠山勤, 稲松孝思, 浦山京子: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と 41 抗菌剤に対する感受性. *Chemotherapy* 31: 835~841, 1983
- 10) 永武毅, 松本慶蔵, 穴戸春美: 特集 MRSA 感染症—基礎と臨床—内科領域における MRSA 感染症. *Prog. Med.* 5: 2699~2706, 1985
- 11) 横田健: 特集, 薬剤耐性機構解析の展開. 新しい薬剤耐性機構とその対策. *化学療法の領域* 1: 558~568, 1985

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF BRL 28500  
COMBINATION OF TICARCILLIN AND CLAVULANIC  
ACID, IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

TSUYOSHI NAGATAKE, KEIZO MATSUMOTO, NAOTO RIKITOMI, YOSHIO UZUKA,  
HARUMI SHISHIDO, ATSUSHI TAKAHASHI, KAZUNORI OISHI, MIKIO TAGUCHI,  
MASAKAZU TAKASUGI, TASUKU SAKAMOTO, TOSHIHIRO MORITO,  
NSIALA MBAKI and KIWAO WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

BRL 28500 is a new antibiotic, a formulation of Ticarcillin (TIPC) and Clavulanic acid (CVA) developed as a  $\beta$ -lactamase inhibitor which has good activities against not only gram-negative but also gram-positive bacteria including  $\beta$ -lactamase producing strains. Laboratory and clinical studies have been performed on BRL 28500 in order to evaluate its usefulness in respiratory tract infections.

*In vitro* antibacterial activity of BRL 28500 against 174 isolates of 5 major pathogens of respiratory infection, i. e., *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* was measured comparing with other penicillins and cephems. MIC<sub>50</sub> of BRL 28500 against *S. aureus* (26 strains) was 3.13  $\mu$ g/ml, *S. pneumoniae* (38 strains) 1.56  $\mu$ g/ml, *B. catarrhalis* (39 strains) 0.39  $\mu$ g/ml, *H. influenzae* (44 strains) 0.39  $\mu$ g/ml and *P. aeruginosa* (27 strains) 25  $\mu$ g/ml.

Against Ticarcillin resistant  $\beta$ -lactamase producing strains of *H. influenzae* and *B. catarrhalis*, BRL 28500 showed high bacterial activity comparing with other  $\beta$ -lactams.

Then, BRL 28500 was given to 25 patients with respiratory infections, acute bronchitis 1, pneumonia 3, chronic bronchitis 8, chronic bronchiolitis 5, bronchiectasis 8. The dosage used was 1.6 g to 3.2 g administered intravenously 2 times a day. 30 initial pathogens (1 *S. aureus*, 6 *S. pneumoniae*, 9 *B. catarrhalis*, 10 *H. influenzae*, 4 *P. aeruginosa*) was all eradicated except four *P. aeruginosa*.

The ratios of sputum peak level vs. serum peak level ranged from 1.0 to 2.2% in chronic respiratory infections. High penetration of the antibiotic into intra-bronchial secretes was observed in a patient with bronchiectasis. Clinical response of BRL 28500 treatment in 25 patients was excellent in 12, good in 11 and poor in 2. So, clinical cure was obtained in 23 (92%) of 25 patients. No any clinical side effects were observed. In one cases, transient elevation of BUN was found.

BRL 28500 was evaluated to be a very effective and safe  $\beta$ -lactam antibiotic against respiratory tract infection, especially caused by  $\beta$ -lactamase producing strains.