

## 内科領域における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

菅 守隆・安藤正幸・田中不二穂・荒木淑郎

熊本大学医学部第一内科学教室

$\beta$ -lactamase 阻害剤 clavulanic acid (CVA) と penicillin 系抗生物質 ticarcillin (TIPC) の配合剤である BRL 28500 を内科領域における感染症に使用し、その臨床効果と副作用について検討した。

対象は呼吸器感染症（肺炎3例，気管支炎1例）と尿路感染症（膀胱炎2例）の計6例に使用した。臨床効果を判定しえた5例の成績は、著効4例，有効1例であり，このうち他剤無効例1例に著効を示し，極めて優れた成績であった。副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

以上より，本剤は内科領域における感染症に有用な薬剤であることが示唆された。

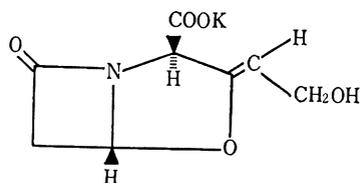
BRL 28500 は、 $\beta$ -lactamase 阻害剤である clavulanic acid (CVA)<sup>1)</sup> と ticarcillin (TIPC) を 1:15 で配合した注射用抗生剤である (Fig. 1)。従来より臨床に使用された広範囲スペクトルと強力な殺菌力を有する TIPC に、penicillinase 型および oxyimino cephalosporinase 型の  $\beta$ -lactamase に対し阻害作用を有する CVA を配合することにより、不活化酵素のために感受性を失った耐性菌に対しても TIPC の強力な殺菌作用が期待される。

今回、我々は内科領域における感染症に対し、本剤の臨床効果ならびに副作用について検討したので報告する。

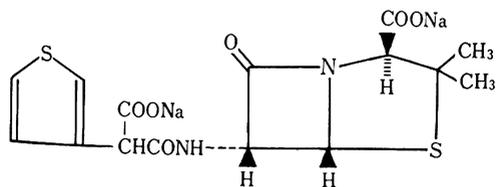
## I. 対象および方法

対象症例は、昭和 59 年 10 月より昭和 60 年 1 月の

Fig. 1 Chemical structure of clavulanic acid and ticarcillin



Potassium clavulanate



Sodium ticarcillin

期間に熊本大学附属病院第一内科に入院した患者6名で、疾患内訳は肺炎症例3例，気管支炎1例と尿路感染症2例であった。年齢分布は59歳より75歳，平均69.5歳であり，基礎疾患を有する症例が5例であった。感染症重症度は，軽症3例，中等度3例であった。

投与方法は，1.6g×1回/日（1例），1.6g×2回/日（3例），3.2g×2回/日（2例）で100~200mlの生食水または電解質液にて30~60分で点滴静注を行った。投与期間は3日間より15日間であった。

臨床効果の判定は，自覚症状ならびに他覚的所見の改善に基き，著効，有効，やや有効，無効とした。細菌学的効果は，起炎菌の消失をもって判定したが，呼吸器感染症の場合，治療により喀痰の喀出が消失し菌の検出が不能な場合も細菌学的に有効とした。

副作用の出現の有無は，自覚的あるいは他覚的にチェックし，本剤使用前後に可能な限り血液像，肝機能，腎機能などの検査を行った。

## II. 症例および成績

臨床効果は Table 1 に示すように，効果判定不能の1例を除くと，著効4例，有効1例であり，全例が有効以上の成績であった。細菌学的効果は，起炎菌と推定される細菌が分離された4例とも治療後消失し，全例有効であった。副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

症例 1 72 歳，男性。基礎疾患に慢性多発性筋炎を有し，本剤治療 3 カ月前よりステロイド治療中の患者である。咳，痰を伴って 38°C 台の発熱で発症し，胸部レ線左舌区に consolidation が出現し，白血球数 16,000，CRP 7.82 と著明な炎症所見が認められた。更に，喀痰より多数の白血球と *S. pneumoniae* が検出され，気管支肺炎と診断し，本剤の投与を開始した。開始 3 日目よ

Table 1 Clinical results treated with BRL 28500

Case No. Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Administration			Isolated organism (MIC of TIPC)*	Effects		Side effects	Pretreatment (Clinical effect)	
				Daily dose (g×time)	Rout	Duration (day)		Total dose (g)	Bacteriological			Clinical
1 C. I. 1.	72	F	Pneumonia (Polymyositis)	1.6×2	div	7	20.8	20.8	Eradicated	Excellent	—	—
2 S. A.	74	M	Pneumonia (—)	3.2×2	div	14	89.6	89.6	Unknown	Excellent	—	CEZ, DKB, AZT (Poor)
3 M. U.	75	M	Pneumonia (DM, RA)	1.6×2	div	14	44.8	44.8	Eradicated	Good	—	—
4 H. T.	66	F	Cystitis (OPCA)	1.6×1	div	3	4.8	4.8	Eradicated	Excellent	—	—
5 A. K.	71	M	Cystitis (Transverse myelopathy and cardiac insufficiency)	1.6×2	div	5	14.4	14.4	Eradicated	Excellent	—	—
6 Z. N.	59	M	Bronchitis (Lung cancer)	3.2×2	div	5	32.0	32.0	Unknown	Unevaluated	—	—

DM : Diabetic mellitus

RA : Rheumatoid arthritis

OPCA : Olivopontocerebellar atrophy

\* Disk method

Table 2 Laboratory findings

Case No. Name	Hemanalysis										Liver function							S-Cr. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CRP	ESR (1h)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	
	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Baso (%)	Eosino. (%)	Stab. (%)	Seg. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Plate. ( $\times 10^4$ )	Pro.T.T (Sec.)	GOT (KU)	GPT (KU)	AI-P (kAU)	T-Bil. (mg/dl)	Bil.(d) (mg/dl)								Bil.(i) (mg/dl)
1	B	360	12.1	35.8	0	1	24	71	2	2	27.9		12	15	51	0.6	0.1	0.5	21	0.5	5+	2	143	4.8	108
C.I.	A	385	12.5	37.2	0	3	8	78	11	0	34.1		13	22	59	0.5	0.1	0.4	17	0.5	-	8	139	4.0	109
2	B	400	11.7	35.7	1	5	5	63	16	10	25.1	10.6	18	15	119	0.3	0.1	0.2	16	1.2	5+	91	136	4.6	106
S.A.	A	424	12.8	38.6	2	3	3	58	21	13	24.7		28	37	116	0.3	0.1	0.2	19	1.2	-	30	141	4.8	100
3	B	384	11.8	34.2	0	0	10	53	30	7	36.0	11.2	11	11	85	0.4	0.1	0.3	15	0.9	4+	78	140	4.6	108
M.U.	A	373	11.3	33.1	0	3	3	62	26	6	31.9		16	19	78	0.3			18	0.7	4+	80	139	3.7	109
4	B	466	14.1	42.1	1	0	6	52	41	0	31.0		16	15	72	0.3	0.1	0.2	10	0.6	1+		142	3.7	109
H.T.	A	459	13.7	41.2	1	3	9	60	21	6	29.2		14	10	80	0.6	0.1	0.5	12	1.0	-		141	3.9	107
5	B	348	10.5	30.5	0	3	10	63	20	4	13.6	9.9	12	19	67	0.3	0.2	0.1	17	1.3	-	34	140	3.8	108
A.K.	A	355	10.5	31.4	0	1	7	78	10	4	12.8	9.7	17	12	57	0.2	0.1	0.1	20	1.5	-	27	138	4.3	107
6	B	447	12.9	38.7	0	2	38	46	12	2			24	25	132	0.4			17	1.1	6+	101	132	4.5	99
Z.S.	A	495	14.3	42.3	0	0	0	46	12	2			47	15	128	0.3	0.2	0.1	19	1.2	16+	82	125	4.5	90

A: Before B: After

り発熱、咳、喀痰の自覚症状が改善し、7日目には白血球数、CRP、胸部レ線の改善、起炎菌の消失により著効と判定した。副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

症例2 74歳、男性。本剤治療1カ月前より発熱、白血球数増多、CRP上昇を認め、胸部X線にて右中葉のconsolidationがあり、近医にてcefazolin(CEZ)、dibekacin(DKB)にて約2週間治療されるも効果なく、当科入院となった。当科入院後、起炎菌不明なるもaztreonam(AZT)にて8日間治療するも効果なく、本剤3.2g $\times$ 2回/日投与を開始した。投与3日目より自覚症状の改善を来し、6日目には白血球数、CRPの改善、14日目には胸部レ線の改善、炎症所見の消失を来し、著効と判定した。副作用および臨床検査値に異常は認めなかった。

症例3 75歳、男性。基礎疾患に糖尿病と慢性関節リウマチがあり、食餌治療、リハビリテーション中の患者である。本剤治療約1カ月前より全身倦怠、微熱、咳、痰の出現があり、近医にてcefaclor(CCL)にて治療するも上記症状が持続するため当科入院となる。入院時、胸部X線にて右上葉にconsolidationを認め、喀痰より*H. influenzae*が多数検出されたため肺炎と診断し、本剤1.6g $\times$ 2回/日の投与を開始した。投与4日目より自覚症状の改善を来し、14日目には胸部X線の改善を来し、起炎菌の消失により有効と判定した。CRP、血沈は本剤投与後も改善は認められなかったが、これらは基礎疾患の慢性関節リウマチによるものと考えられた。副作用および臨床検査値に異常は認めなかった。

症例4 66歳、女性。基礎疾患に脊髄小脳変性症を有し、軽度の排尿障害を認める患者である。発熱、排尿時不快感、排尿困難、頻尿を訴え、尿所見にて白血球多数および*E. coli*を多数認めたため、膀胱炎と診断し、本剤1.6g $\times$ 1回/日の投与を開始した。3日目には自覚症状、尿所見は改善し、尿培養にても陰性となり著効と判定した。副作用および臨床検査値に異常を認めなかった。

症例5 71歳、男性。基礎疾患にTransvers myelopathyと心不全を有し、排尿障害のためしばしば尿路感染をくり返している患者である。発熱、全身倦怠を訴え、尿所見にて白血球多数、*E. faecalis*と*P. aeruginosa*を検出したため、慢性膀胱炎の急性増悪と診断し、本剤1.6g $\times$ 2回/日を開始した。投与2日目より自覚症状の改善、5日目には尿所見の改善、尿培養陰性となり、著効と判定した。副作用および臨床検査値に異常を認めなかった。

症例6 59歳、男性。基礎疾患に肺癌(未分化腺癌)

があり、更に全身リンパ節転移および脳転移を認める患者である。脳浮腫対策のためステロイド剤投与中に 38°C 台の発熱、咳、痰の出現のため気管支炎と診断し、本剤 3.2g×2 回/日の投与を開始した。5 日間の投与により咳、痰は軽快したが発熱、CRP の改善を認めなかった。投与前の喀痰において有意な細菌は検出されておらず、また WBC の上昇も認めず、その後種々の抗生剤投与においても症状の改善がなかったことにより、本例における発熱および CRP の高値は感染症によるものではなく基礎疾患（肺癌）による可能性が考えられ、臨床効果判定より除外した。なお、5 日間の投与にて副作用および本剤による臨床検査値の異常は認められなかった。

### III. 考 察

本剤の抗菌作用物質 TIPC は、グラム陽性・陰性菌に対して強い殺菌力を有する penicillin 系抗生物質で、cephalosporinase 型  $\beta$ -lactamase には安定であるが、penicillinase 型  $\beta$ -lactamase には加水分解を受けやすい。今回、英国ビーチャム社で開発された CVA は、耐性菌の産生する penicillinase 型および oxyimino cephalosporinase 型の  $\beta$ -lactamase と不可逆的に結合し、その酵素活性を不活化する<sup>1)</sup>。TIPC にこの CVA を配合することにより全ての  $\beta$ -lactamase に対して安定となり、更にスペクトラムの拡大と強力な殺菌効果が期待される<sup>2)</sup>。

今回、我々は、内科領域における感染症 6 例に本剤の臨床効果ならびに副作用の検討を行ったが、効果判定可能な 5 例の全例に有効以上の臨床効果を認め、副作用は全例に認めず、極めて良好な成績であった。特に症例 2 に見るように、CEZ、DKB、AZT に抵抗性を示した肺炎症例において本剤が著効を示したことは、本剤の耐性菌における有用性を示唆するものと考えられる。

第 33 回日本化学療法学会新薬シンポジウム報告<sup>3)</sup>における他剤無効症例の本剤の有効率が 55.9% であること、また細菌学的効果において  $\beta$ -lactamase 産生菌検出例における有効率が 60.8% であることから、重症感染症および耐性菌に対する本剤の有効性が示唆される。

今回、我々が対象とした症例が軽症～中等症であり、今後更に重症および難治性感染症例における検討が必要であろうと考えられた。

副作用に関して、新薬シンポジウム報告における発現率は皮疹、発熱、下痢を中心に 2.5% であったが、我々の 6 症例は全例に認められなかった。臨床検査値異常に関して GOT、GPT の上昇、好酸球の増多を中心に認められるが、我々の症例では認められなかった。

### IV. 結 語

BRL 28500 を内科領域における感染症 6 例に使用し、著効 4 例、有効 1 例、効果判定不能 1 例の優れた成績を得た。副作用および臨床検査値異常は全例とも認めなかった。他剤有効例 1 例にも著効を来し、BRL 28500 は、内科領域における感染症に有用な薬剤であることが示唆された。

### 文 献

- 1) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11(5): 852~857, 1977
- 2) HERMAN, W.; V. LANDUYT, B. DENILF & A. LANBELT: Comparative activity of ticarcillin and ticarcillin plus clavulanic acid against  $\beta$ -lactamase producing clinical isolates. *Proceeding of the 12th International Congress of Chemotherapy, Vol. 1, 767~770, 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 (Clavulanic acid-Ticarcillin)、東京、1985

CLINICAL STUDIES ON BRL 28500  
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN)

MORITAKA SUGA, MASAYUKI ANDO, FUJIHO TANAKA and SHUKURO ARAKI  
The First Department of Internal Medicine, Kumamoto University, Medical School

BRL 28500, a formulation of the  $\beta$ -lactamase inhibitor, clavulanic acid, with ticarcillin, was clinically evaluated in six patients suffering from infectious diseases including three with pneumonia, one with bronchitis and two with cystitis.

Assessing both clinical and bacteriological findings, the effects of BRL 28500 were excellent in four cases and good in one case. One case was assessable. No adverse effects were observed in clinical or laboratory findings.

Consequently, BRL 28500 was considered to be a very useful antibiotic in the treatment of infections in the field of internal medicine.