

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の外科的 感染症に対する有用性の臨床的検討

相川直樹・鈴木啓一郎・高橋孝行・石引久弥

慶應義塾大学医学部外科学教室

Clavulanic acid と Ticarcillin を 1:15 で配合した注射用抗生物質 BRL 28500 を重症の外科的感染症 6 例に試用し、臨床効果と安全性について検討した。対象となった外科的感染症は、膿胸と術後肺炎の合併、腹腔内膿瘍と術後胆嚢炎の合併、汎発性腹膜炎、横隔膜下膿瘍、熱傷創感染、敗血症各 1 例である。6 例中 5 例には本剤投与直前に β -lactam 系抗生剤が投与されていたが、いずれも無効のため本剤に変更された。本剤投与法は 1 回 1.6~3.2 g、1 日 2 回点滴静注した。投与期間は 1 日~17 日にわたり、総投与量は 6.4~70.4 g であった。

臨床効果を判定し得たのは 6 例中 4 例で、1 例に有効、3 例にやや有効であった。細菌学的には 3 例においてそれぞれ *B. fragilis*, *S. aureus*, *Enterococcus* sp. の消失が認められたが、*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* 各 1 株が残存、*Enterobacter* sp., *E. coli* 各 1 株が出現した。本剤投与による副作用は 6 例において認められなかった。また本剤投与に直接関連したと考えられる臨床検査値の異常を認めなかった。

Clavulanic acid (CVA) は英国ビーチャム社で発見された β -lactamase 阻害剤であり¹⁾、種々の β -lactamase を阻害するが、とくに RICHMOND 分類 II, III, IV 型の β -lactamase に対し優れた阻害作用を有するといわれている²⁾。 β -lactam 系抗生剤を CVA と併用することにより、抗生剤の β -lactamase 産生菌に対する抗菌力の改善と抗菌スペクトラムの拡大が期待される。

今回、CVA を Ticarcillin (TIPC) と 1:15 (力価比) で配合した注射用抗生物質である BRL 28500 を、重症の外科的感染症の治療に試用し、その臨床効果と安全性について検討したので報告する。

I. 対象および方法

対象は昭和 59 年 5 月から 12 月までの期間に慶應義塾大学病院外科で入院治療した外科患者の感染症症例 6 例である (Table 1)。対象患者の年齢は 38 歳から 76 歳 (平均 56.7 歳)、性別は男性 5 例、女性 1 例であった。外科的感染症の内訳は、膿胸と術後肺炎の合併、腹腔内膿瘍と術後胆嚢炎の合併、汎発性腹膜炎、横隔膜下膿瘍、熱傷創感染、敗血症各 1 例である。基礎疾患としては胃癌 3 例 (うち 1 例は癌性腹膜炎合併)、膵頭部癌 1 例と悪性腫瘍が 4 例にあり、その他、Wegener 肉芽腫症、背・臀部Ⅲ度熱傷各 1 例がみられた。症例 3 を除き 5 例には、BRL 28500 治療開始直前に、他の化学療法剤が投与されており、その内訳は、セフェム系 [(cefotaxime (CTX), cefpiramide (CPM), latamoxef (LMOX)] 3 例、carbenicillin (CBPC) 1 例、piperacillin

(PIPC) と clindamycin (CLDM) の併用 1 例であった。また全例より細菌が分離されており、敗血症例を除く 5 例は複数菌感染であった。

BRL 28500 投与量は 1 回 1.6~3.2 g、投与回数は 1 日 2 回であった。投与方法は全例点滴静注であり、本剤 1.6 g または 3.2 g を生理食塩液 100 ml に溶解し 30 分で投与したもの 4 例 (症例 1, 3, 4, 6)、本剤 3.2 g を生理食塩液 250 ml に溶解、60 分で投与したもの 1 例 (症例 2)、本剤 1.6 g を 5% ブドウ糖液 50 ml に溶解、30 分で投与したもの 1 例 (症例 5) であった。

臨床効果の判定基準は、本剤投与開始後 3 日以内に感染症に関連した自他覚所見の改善をみたものを有効 (Good)、自他覚所見の改善にそれ以上の日数を要したものをやや有効 (Fair)、自他覚所見が不変か、あるいは増悪したものを無効 (Poor) とした。副作用の検討としては、本剤投与による自他覚所見の異常の有無を観察した。また、本剤の投与前、投与中、投与後に採血し末梢血ならびに肝機能、腎機能の変化を検討した。

II. 成績

1. 臨床効果

Table 1 に BRL 28500 による治療対象となった外科的感染症と分離菌、BRL 28500 の使用量、使用期間、総投与量、ならびに臨床効果を示した。投与期間は 1 日~17 日にわたり、総投与量は 6.4 g~70.4 g であった。臨床効果を判定し得たのは 6 例中 4 例、有効 1 例、やや有効 3 例であった。以下に各症例の概要を述べる。

Table 1 Six cases of surgical infection treated with BRL 28500

Case No.	Name . Age	Sex . Body wt.	Infection (s) (Underlying disease)	Organisms (source) (Sensitivity ; disc method)	Chemotherapy immediately before BRL 28500	BRL 28500 Daily dose Days used (Total dose)	Clinical effect	Adverse effect	Remarks
1	I. F. 54 yrs	Male 40 kg	Pyothorax Pneumonia (Pancreatic cancer)	(Pus from thoracic drain) <i>E. coli</i> (ABPC(-), CER, GM(##)) <i>Klebsiella</i> sp. (ABPC(-), CER, GM(##)) <i>B. fragilis</i> (ABPC, CER(-)) (Sputum) GNR (ABPC, CER, GM(##))	PIP 6g/day and CLDM 1.2g/day for 13 days	1.6g×2 14 days (44.8g)	Fair	None	None
2	Y. H. 50 yrs	Male 63 kg	Intraperitoneal abscess Postoperative cholecystitis (Gastric cancer)	(Pus from abdominal drain) <i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> (ABPC, CER, GM(-))	CTX 4g/day for 2 days	3.2g×2 12 days (70.4g)	Fair	None	None
3	S. U. 65 yrs	Male 50 kg	Subphrenic abscess (Gastric cancer)	(Pus from subphrenic drain) <i>P. aeruginosa</i> (ABPC, CER(-), GM(##)) <i>E. coli</i> (ABPC, CER, GM(##)) <i>S. aureus</i> (ABPC, CER, GM(-))	None	1.6g×2 17 days (52.8g)	Good	None	None
4	T. S. 76 yrs	Female 44 kg	Burn wound infection (Full thickness burn)	(Wound biopsy) <i>S. aureus</i> (ABPC(-), CER, GM(##)) <i>Enterococcus</i> sp. (ABPC(##), CER(+), GM(-))	CPM 2g/day for 6 days	1.6g×2 7 days (20.8g)	Fair	None	Excision and grafting
5	A. F. 38 yrs	Male 79 kg	Panperitonitis (Wegener granulomatosis)	(Pus from the abdominal cavity) <i>C. freundii</i> <i>S. aureus</i>	LMOX 2g/day for 2 days	1.6g×2 7 days (22.4g)	Unknown	None	Combined with LMOX and TOB Laparotomy
6	T. S. 57 yrs	Male 50 kg	Septicemia (Gastric carcinoma) Peritoneal carcinomatosis)	(Blood) <i>K. oxytoca</i> (ABPC(-), CER, GM(##))	CBPC 4g/day for 2 days	3.2g×2 1 day (6.4g)	Unknown	None	Dead on day 2

症例1は腭頭部癌術後の膿胸、肺炎症例である。本剤開始13日前に、胸腔ドレーン挿入による胸腔ドレーナージ、化学療法としてPIPC 1日6gとCLDM 1日1.2gが併用されていたが、発熱、排膿持続するため、化学療法を本剤に変更した。本剤開始後2日目には、一時喀痰の減少を認めたが、胸腔ドレーンよりの排膿の減少には7日を要し、発熱は10日以上持続したため、やや有効と判定した。症例2は胃全摘術後に右上腹部痛を訴え、臨床所見より腹腔内膿瘍と術後胆嚢炎と診断されていた症例である。術直後に5日間使用されていたcephalothin (CET), ならびにその後使用されたCTXが無効のため本剤を使用した。本剤投与開始7日目より下熱傾向がみられ、11日目より白血球数も正常化、臨床的改善を認めたため、やや有効と判定した。症例3は胃全摘15日目に左横隔膜下腔に挿入してあったドレーンより排膿出現、横隔膜下膿瘍と診断した症例である。本例はimipenem/cilastatin sodium (MK 0787/MK 0791)の投与により、一時臨床症状の軽快をみたが、術後35日目に再び発熱排膿出現、本剤による治療を開始した症例である。本剤投与後2日目に下熱、排膿量も減少し、臨床的改善を認めたため有効と判定した。症例4は背

部、臀部のⅢ度熱傷で、患者が自己治療したため創感染を合併した症例である。局所療法剤としてスルファチアジン銀(ゲーベン®クリーム)を使用、全身的にはCPMを6日間使用したが、感染による症状持続したため、本剤投与とともに壊死組織切除と中間創植皮術を施行した。本剤投与5日目には創よりの膿性滲出液の減少がみられ、植皮片の生着が得られたため、やや有効と判定した。症例5はWegener肉芽腫症に合併した汎発性腹膜炎症例である。開腹ドレーナージとともに本剤使用したが、4日目より主治医の判断にて本剤に加え、LMOX, tobramycin (TOB)が併用されたため、本剤の臨床効果は不明とした。症例6は胃癌再発症例で、癌性腹膜炎、腸閉塞から敗血症となった患者である。全身衰弱著しく、本剤投与4日前に感染性ショックとなり、ドパミン、昇圧剤を使用しており、血圧低下、乏尿、DICのみられた症例である。敗血症に対し本剤使用したが、循環不全、DIC改善せぬまま使用開始の翌日に死亡したため、臨床効果は不明とした。死因は本剤投与4日前に発症したショックであり本剤と死亡との関係は無い。

2. 細菌学的効果

対象患者より、本剤投与前、投与中、投与後に分離さ

Table 2 Clinical isolates before, during and after BRL 28500 treatment

Case No.	Clinical isolates (quantity)		
	Before	During	After
1	(Pus) <i>E. coli</i> (30 col.) <i>Klebsiella</i> sp. (5 col.) <i>B. fragilis</i> (10 col.)	<i>E. coli</i> (21 col.) <i>Klebsiella</i> sp. (19 col.)	— —
	(Sputum) GNR (+)	<i>P. acidovorans</i> (20 col.) <i>Acinetobacter</i> sp. (10 col.)	—
2	—	<i>S. aureus</i> (++) <i>E. coli</i> (+)	—
3	<i>S. aureus</i> (++) <i>P. aeruginosa</i> (++) <i>E. coli</i> (++)	<i>P. aeruginosa</i> (50 col.) <i>E. coli</i> (+)	<i>P. aeruginosa</i> (++) <i>E. coli</i> (++)
4	<i>S. aureus</i> <i>Enterococcus</i> sp.	<i>Enterobacter</i> sp. (++) <i>Acinetobacter</i> sp. (++) <i>Corynebacterium</i> sp. (++) <i>P. morganii</i> (++)	<i>S. aureus</i> (+) <i>Enterobacter</i> sp. (+) <i>E. coli</i> (1 col.)
5	<i>S. aureus</i> <i>C. freundii</i>	<i>S. aureus</i> <i>C. freundii</i> (+) <i>Enterococcus</i> sp. (++) <i>Klebsiella</i> sp. (+) GNR <i>B. fragilis</i> (++)	<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> sp.
6	<i>K. oxytoca</i>	—	—

れた細菌を Table 2 に示した。症例 2 は本剤開始前にドレーンの排膿なかったため、投与前の細菌学的検査は不可能であった。

本剤投与前に分離された菌種は、*S. aureus* 3 株、*Enterococcus* sp. 1 株、*E. coli* 2 株、その他の好気性グラム陰性桿菌 5 株、*B. fragilis* 1 株であり、症例 6 以外は複数菌による感染症であった。他剤併用（症例 5）ならびに早期死亡（症例 6）を除いた 4 例において本剤の細菌学的効果を見ると、症例 1 では、本剤投与中に *B. fragilis* の消失が認められた。本剤投与中に排膿減少、ドレーンを抜去したため、投与後の細菌培養を施行し得なかったが、臨床的には膿胸治癒していることから、*E. coli*、*Klebsiella* sp. も除かれたものと考えられる。同様に、症例 2 では投与中に *S. aureus*、*E. coli* がみられたが、本剤投与により排膿消失したため細菌培養を施行し得なかった。症例 3 では本剤開始前に認められた 3 菌種のうち *S. aureus* のみ消失し、*P. aeruginosa*、*E. coli* は残存した。症例 4 では *Enterococcus* sp. は消失、*S. aureus* は残存し、*Enterobacter* sp.、*E. coli* が新たに出現した。

3. 副作用、検査値の変動

本剤を使用した 6 症例において、本剤投与に直接関連したと考えられる自覚的臨床症状の異常は認めなかった。症例 6 は本剤投与開始の翌日に死亡しているが、死因は本剤開始 4 日前に発症した感染性ショックと、それに合併する急性腎不全、DIC であり、本剤投与が死亡の原因となったとは考えられなかった。

本剤投与前、投与中、投与後における臨床検査値のうち、白血球数、赤血球数、血小板数の変動を Fig. 1 に、血清総ビリルビン、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、BUN、血清クレアチニンの変動を Fig. 2 に示し

Fig. 1 Leucocyte, erythrocyte and platelet counts before, during and after BRL 28500 administration

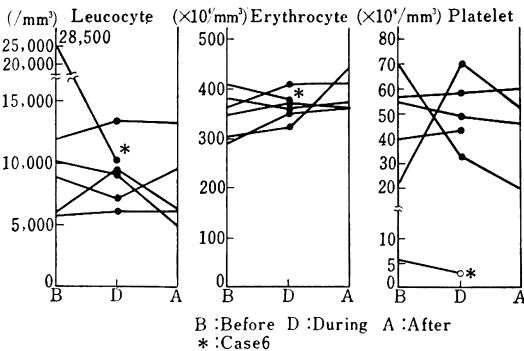
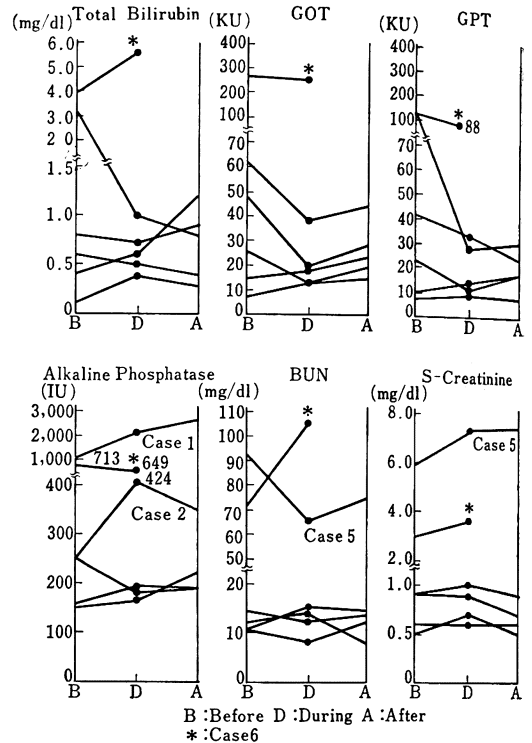


Fig. 2 Laboratory findings before, during and after BRL 28500 administration



た。白血球数、赤血球数、血小板数に関して、本剤投与と直接関連した異常は認められなかった。血液化学検査においては、症例 6 が全ての検査において異常値を示しているが、本剤投与前から異常域にあり、本剤投与中の異常値も投与前と同様に感染性ショックに関連した異常と考えられた。アルカリフォスファターゼは、症例 1 の膵頭部癌症例では投与前より高値が持続、症例 2 の術後胆嚢炎では投与中、投与後に高値を示したが、いずれも基礎疾患による異常と考えられた。BUN、血清クレアチニンの異常は症例 5 にみられたが、本剤投与前より両検査値とも異常高値であり、本剤投与による異常とは考えられなかった。

III. 考 察

β -lactam 系抗生物質は一般消化器外科領域の臨床において、今日最も使用頻度の高い化学療法剤である反面、外科患者由来の臨床分離菌の薬剤感受性成績を検討した結果では、 β -lactam 系抗生物質に対する耐性菌の増加が指摘されている³⁾。耐性菌の多くは β -lactamase 産生菌であり、耐性菌による感染症対策としては、 β -lactamase に安定な化学構造を有する β -lactam 系抗生物質が用いられる傾向にある。一方、新しい治療法とし

て、 β -lactamase 阻害作用を有する CVA や sulbactam と β -lactam 系抗生物質との併用が試みられている。特に CVA は penicillinase 型の β -lactamase に阻害作用が優れていることから、cephalosporinase に比較的安定な TIPC と併用することにより、TIPC の抗菌力の増強と抗菌スペクトラムの拡大が期待される⁴⁾。

今回われわれは、悪性腫瘍、Wegener 肉芽腫症、熱傷など、いずれも宿主防御能を減弱させる可能性のある基礎疾患を有する外科患者に発症した重症感染症に対し、CVA と TIPC の配合剤である BRL 28500 を使用し、その臨床的有用性を検討した。対象とした 6 例中 5 例は、本剤投与直前に他の β -lactam 系抗生物質が使用され、無効であったため本剤に変更された症例である。また、残りの 1 例も本剤投与直前ではないが、imipenem/cilastatin sodium (MK 0787/MK 0791) で一時軽快した後再燃した横隔膜下膿瘍であった。他剤併用と、感染性ショックによる死亡の理由で除外した 2 例を除いた 4 例の臨床効果は、有効 1 例、やや有効 3 例であったが、上述した背景を有する難治性の感染症を対象としたことを考慮すると、無効例がなかったことは評価に値する成績と考えられる。細菌学的効果は、複数菌の分離例が多く、かつ、排膿の消失から投与後の検査の得られない症例が 2 例あったことから、その解釈は困難であった。

β -lactamase 阻害剤と β -lactam 系抗生物質の併用は、

本来、感染症の原因菌が β -lactamase 産生菌であることを確認した上で使用すべきであろう。しかし臨床的には起炎菌の分離・同定と β -lactamase 産生の有無の検査結果を待たずに薬剤の選択が迫られる状況も多い。今回の検討では、 β -lactam 系抗生物質が無効であった症例を中心に本剤の有用性を検討したが、今後は感染症起炎菌の β -lactamase 産生の有無を検査し β -lactamase 産生菌による感染症であることを正確に把握した上で、本剤の臨床的ならびに細菌学的有効性を検討することにより、有用性をより明らかにすることができると考えられる。

文 献

- 1) ROLINSON, G. N.: Naturally-occurring β -lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J. Antibiotics* 29: 668~669, 1976
- 2) 横田 健: β -ラクタマーゼとその阻害剤: 日本薬剤師会雑誌 34: 397~406, 1982
- 3) 石引久弥, 相川直樹, 鈴木啓一郎, 大谷吉秀, 菊山成博, 高橋孝行: 化学療法の予防的使用一術後感染症を中心に。日本臨床 43: 1215~1224, 1985
- 4) 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

CLINICAL EVALUATION OF BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN THE TREATMENT OF SURGICAL INFECTIONS

NAOKI AIKAWA, HIROICHIRO SUZUKI, TAKAYUKI TAKAHASHI and KYUYA ISHIBIKI

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

BRL 28500, a combination of clavulanic acid and ticarcillin, was tested for clinical effects and safety in the treatment of surgical infections. The patients studied were six cases of surgical infections, including a case of pyothorax and postoperative pneumonia, a case of intraperitoneal abscess and postoperative cholecystitis, subphrenic abscess, burn wound infection, panperitonitis and septicemia.

BRL 28500 was administered through intravenous drip in the amount of 1.6~3.2 g, twice daily. The duration of the treatment was 1 day to 17 days and total amount given per patient ranged from 6.4 to 70.4 g.

Clinical effect was evaluable in 4 cases, the results being good in one case and fair in three cases. There was no adverse effects observed in six patients.