

BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の耳鼻咽喉科 領域感染症に対する基礎的・臨床的研究

藤 巻 豊・河村正三・渡辺 洋・板橋隆嗣

順天堂大学耳鼻咽喉科

BRL 28500 の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性を基礎的・臨床的に検討した。

(1) 口蓋扁桃, 上顎洞粘膜, 上顎嚢胞壁への本剤の移行を検討したが, TIPC および CVA とともに, おおよそ血清中濃度の 15% ないし 30% の移行率を認めた。

(2) 臨床的検討では本剤を 1 回 3.2g, 1 日 2 回点滴静注し, 急性扁桃炎 3 例, 扁桃周囲膿瘍 4 例, 上顎嚢胞化膿症 4 例, その他 3 例の合計 14 例に本剤を投与した。臨床効果では, 著効 13 例, 有効 1 例であり, 臨床有効率は 100% であった。

(3) 細菌学的には, β -lactamase 産生の *K. pneumoniae* 1 株, *K. oxytoca* 1 株は BRL 28500 の投与により消失した。

(4) 本剤投与による副作用および臨床検査値異常は認めなかった。

BRL 28500 は β -lactamase 阻害剤の clavulanic acid (CVA) と ticarcillin (TIPC) との 1:15 の注射用配合剤である。両剤の配合により β -lactamase 産生株に対する抗菌スペクトルの拡大については既に報告されている¹⁾。

耳鼻咽喉科領域感染症では, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* など TIPC 感受性株が分離される頻度は高く, また β -lactamase 産生株では *Staphylococcus aureus* が分離される頻度が高く, このことより BRL 28500 の有用性が期待される。

今回, 著者らは BRL 28500 の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有用性を基礎的・臨床的に検討する機会を得たので報告する。

I. 検 討 方 法

1. 基礎的検討

慢性扁桃炎, 慢性副鼻腔炎, 上顎嚢胞にて手術を行なう患者を対象に, 手術前に BRL 28500 1.6g (CVA 0.1g + TIPC 1.5g), または 3.2g (CVA 0.2g + TIPC 3.0g) を one shot 静注し, 本剤の血清中濃度および各組織内濃度を測定した。

CVA の濃度測定は *Klebsiella pneumoniae* ATCC 29665 株を, また TIPC の濃度測定は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10701 株を検定菌とする生物学的検定法により行った。

2. 臨床的検討

(1) 投与対象

耳鼻咽喉科領域感染症にて昭和 59 年 5 月～昭和 59

年 11 月までに順天堂大学耳鼻咽喉科およびその関連施設を受診した成人患者を対象とした。なお, 下記除外規定に相当する患者は対象外とした。

- ① Penicillin 系, cephem 系薬剤にアレルギーの既往を有する症例。
- ② 投与前 BRL 28500 の皮内反応陽性例。
- ③ 極めて重篤な症例。
- ④ 妊婦または妊娠している可能性のある婦人。
- ⑤ 高度の腎・肝機能障害を有する症例。
- ⑥ 出血素因のある症例。

(2) 薬剤投与量および投与方法

BRL 28500 として 3.2g (力価) を 1 日 2 回点滴静注 (約 60 分) とした。

(3) 併用薬剤

原則として, 他の抗生剤, 抗炎症剤, 解熱鎮痛剤, γ -グロブリン製剤との併用は避けた。

(4) 細菌学的検討

細菌学的検討として, 本剤投与前の菌の分離・同定および MIC, β -lactamase 産生の有無の測定を行った。

(5) 効果の判定

① 臨床的効果

自覚症状および他覚所見の推移から主治医により, 著効, 有効, やや有効, 無効, 不明の 5 段階で判定した。

② 細菌学的効果

薬剤投与前後の菌検索より, 消失, 減少, 菌交代, 不変, 不明の 5 段階で判定した。

(6) 臨床検査

本剤投与前後に, 血液生化学的検査, 尿検査を可能な

Table 1 Concentration of TIPC and CVA in serum and palatine tonsil after BRL 28500 1.6 and 3.2 g i.v. bolus administration

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Dose (g)	Time* (min.)	Concentration					
						Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Palatine tonsil ($\mu\text{g/g}$)		Transfer rate (%)	
						TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA
1	24	M	62	1.6	60	56.6	2.1	12.0	0.8	21.2	38.1
2	23	F	72	3.2	50	110.1	4.2	24.8	1.4	22.5	33.3
3	20	M	64	3.2	60	156.4	5.5	44.0	1.9	28.1	34.5
4	26	M	61	3.2	60	131.0	4.2	27.2	0.6	20.8	14.3
5	31	M	57	3.2	90	94.3	3.2	13.7	0.3	14.5	9.4
6	31	M	57	3.2	100			13.6	0.2		
7	39	M	67	3.2	115	72.5	2.7	16.5	0.6	22.8	22.2

* Collected time after administration

Table 2 Concentration of TIPC and CVA in serum and mucous membrane of maxillary sinus after BRL 28500 1.6 and 3.2 g i.v. bolus administration

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Dose (g)	Time* (min.)	Concentration					
						Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Mucous membrane of maxillary sinus ($\mu\text{g/g}$)		Transfer rate (%)	
						TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA
1	44	M	60	1.6	60	95.9	4.1	15.2	0.8	15.8	19.5
2	50	M	58	3.2	50	190.7	9.8	61.7	2.7	32.4	27.6
3	53	M	57	3.2	55	144.6	4.2	30.9	0.8	21.4	19.0

* Collected time after administration

Table 3 Concentration of TIPC and CVA in serum and buccal cyst wall after BRL 28500 1.6 and 3.2 g i.v. bolus administration

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Dose (g)	Time* (min.)	Concentration							
						Serum ($\mu\text{g/ml}$)		Buccal cyst wall ($\mu\text{g/g}$)		Transfer rate (%)		Fluid level ($\mu\text{g/ml}$)	
						TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA	TIPC	CVA
1	54	M	60	1.6	45							<0.78	0.56
2	54	M	60	1.6	60	37.7	1.4	8.9	0.2	23.6	14.3		
3	54	M	67	1.6	60	101.1	3.7	14.9	0.7	14.7	18.9		
4	32	M	68	3.2	60	101.9	3.3						
5	32	M	68	3.2	90	79.7	2.5	25.4	0.6	31.9	24.0		
6	54	M	68	3.2	120	69.8	1.1	5.9	N.D.	8.5	—		

* Collected time after administration

N.D. : Not Detectable

Table 4 Clinical results of BRL 28500

Case No. Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$) or Disc				β -lactamase	Treatment		Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect	Utility	Re-remarks	
				BRL 28500	TIPC	TIPC+CV2A2*	10 ⁶		10 ⁸	10 ⁶						Daily dose (g \times times)
1 M.M.	19 F	Tonsillitis (Infectious mononucleosis)	<i>S. aureus</i>	6.25 10 ⁶	3.13 10 ⁶	6.25 10 ⁶	3.13 10 ⁶	1.56 10 ⁶	-	3.2 \times 2	6	32.0 D.I.	Eradicated	-	+	
2 Y.M.	43 M	Tonsillitis	N.F.							3.2 \times 2	6	35.2 D.I.	Unknown	-	+	
3 T.W.	43 F	Tonsillitis	N.F.							3.2 \times 2	4	25.6 D.I.	Unknown	-	+	
4 S.T.	44 F	Pharyngolaryngitis	<i>K. oxytoca</i> <i>E. cloacae</i>	6.25 1.56	3.13 1.56	50 3.13	25 3.13	0.78 1.56	+	3.2 \times 2	5	28.8 D.I.	Eradicated	-	+	
5 A.M.	34 F	Nasopharyngitis	N.F.							3.2 \times 2	5	28.8 D.I.	Unknown	-	+	
6 M.A.	31 F	Peritonsillar abscess	<i>S. pyogenes</i>							3.2 \times 2	5	25.6 D.I.	Eradicated	-	+	
7 S.Y.	26 M	Peritonsillar abscess	N.G.							3.2 \times 2	4	22.4 D.I.	Unknown	-	+	
8 M.S.	28 M	Peritonsillar abscess	<i>S. pyogenes</i>							3.2 \times 2	4	22.4 D.I.	Eradicated	-	+	
9 S.I.	53 M	Peritonsillar abscess	α - <i>Streptococcus</i>							3.2 \times 2	5	32.0 D.I.	Eradicated	-	+	
10 A.O.	40 M	Infection of frontal cyst (Paranasal sinusitis)	<i>S. epidermidis</i>			+				3.2 \times 2	10	64.0 D.I.	Eradicated	-	+	CCL 1.5g \times 4 days (Poor)
11 K.S.	32 M	Infection of buccal cyst	N.G.							3.2 \times 2	5	28.8 D.I.	Unknown	-	+	
12 Y.T.	53 M	Infection of buccal cyst	<i>H. influenzae</i> α - <i>Streptococcus</i>							3.2 \times 2	4	22.4 D.I.	Eradicated	-	+	
13 Y.O.	56 M	Infection of buccal cyst	α - <i>Streptococcus</i>							3.2 \times 2	4	25.6 D.I.	Eradicated	-	+	
14 Y.M.	25 F	Gingival abscess	<i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>	12.5	12.5	50	50	25	12.5	3.2 \times 2	4	22.4 D.I.	Eradicated	-	+	

N.F.: Normal flora N.G.: No growth D.I.: Drip infusion * MIC of TIPC in the presence of CV2A2 $\mu\text{g/ml}$ Utility: + (Very satisfactory), + (Satisfactory)

限り実施した。

(7) 有用性の判定

有効性と安全性の両面から主治医が総合的に判断し、非常に満足、満足、まずまず、不満、非常に不満の5段階に判定した。

(8) 患者の同意

本試験の実施にあたっては被験者の同意を得ることとした。

II. 成績

1. 基礎的検討

(1) 口蓋扁桃内濃度

血清中濃度および口蓋扁桃内濃度を7例にて測定し Table 1 に示した。Case 1 では本剤 1.6 g を one shot 静脈内投与したが、Case 2~Case 7 では本剤 3.2 g を one shot 静注投与した。本剤投与 50 分~115 分後までに検体を採取した。Case 1 における血清中濃度および扁桃内濃度は Case 2~Case 4 におけるそれぞれの濃度の約 1/2~1/3 であり、これは dose response を認めたものと思われる。本剤の血清より口蓋扁桃への移行率を算定すると、Table 1 のとおり、TIPC では 14.5~28.1%、CVA では 9.4~38.1% であり、比較的ばらつきが少なく、平均的な組織移行を示した。

(2) 上顎洞粘膜内濃度

Table 2 には本剤の上顎洞粘膜内濃度の測定結果を示した。3 例ともに粘膜には浮腫状肥厚を認めた。3 例とも検体採取時間は近似したが、TIPC の血清より粘膜への移行率は 15.8~32.4%、CVA の移行率は 19.0~27.6% と比較的ばらつきが少なく、平均的な組織移行を示した。

(3) 上顎嚢胞壁および嚢胞貯留液内濃度

Table 3 のとおり、上顎嚢胞壁内濃度を 4 例で、貯留液内濃度を 1 例で測定した。本剤投与量は 1.6 g 2 例、3.2 g 2 例で、上顎嚢胞壁への血清よりの移行率は、TIPC では 8.5~31.9%、CVA では 14.3~24.0% であった。Case 6 では CVA は検出されなかった。Case 2, 3, 5 では良好な組織移行を示し、Case 1 では微量ながら、嚢胞内溶液中にも、本剤を検出した。

2. 臨床的検討

Table 4 に臨床成績一覧表を示した。

急性扁桃炎 3 例、咽喉頭炎 1 例、鼻咽頭炎 1 例、扁桃周囲膿瘍 4 例、上顎嚢胞化膿症 4 例および歯肉部膿瘍 1 例の合計 14 例に本剤を投与した。

男女別では、男 8 例、女 6 例であった。年齢分布は 19~56 歳であった。

急性扁桃炎の 3 例はいずれも 38°C 台の熱発を認めた症例であるが、本剤投与 2 日目に解熱し、4 日から 6 日投与で治癒した。全例ともに臨床効果は著効であった。

症例 4 および症例 5 は、咽頭の発赤が著明であり、ともに 38°C の熱発のある症例であった。いずれも本剤投与 3 日で自覚症状がほぼ改善し、5 日間投与で治癒した。

症例 6 より症例 9 は扁桃周囲膿瘍であり、投与初日に切開術を施行している。本剤投与 3 日目には全例とも自覚症状は著明に改善している。全例ともに臨床効果は著効であった。

症例 10 は前頭洞嚢胞化膿症、症例 11 より症例 13 は頬部嚢胞化膿症である。いずれも前頭部または頬部の腫脹、圧痛は著明であった。症例 10、症例 12 では投与初日および 3 日目に穿刺術を行っている。他の 2 症例では外科的処置は行わなかった。症例 10 では治癒までに

Table 5 Clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Tonsillitis	3				100
Peritonsillar abscess	4				100
Infections of buccal cyst	3	1			100
Others*	3				100
Total	13	1			100

* Pharyngolaryngitis, Nasopharyngitis, Gingival abscess.

Table 6 Laboratory finding of BRL 28500

Case No. Name	Hemanalysis											Liver function				S-Cr (mg/dl)	CRP	ESR (1h)
	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Stab. (%)	Seg. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Plate. ($\times 10^4$)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A.)			
1 B M.M.	415	12.1	36.7	15,800	0	1.0	47.5	15.5	32.0	41.0	10.5							
	384	11.4	34.0	7,700	0	2.0	52.0	7.0	45.0	41.0	5.0							
2 B Y.M.	497	16.4	51.0	13,700	0	1.0	76.0	25.0	51.0	16.0	7.0							
	437	14.7	44.7	5,100	1.0	5.0	48.0	8.0	40.0	35.0	10.0							
4 B S.T.	(402)	(12.3)	(37.8)	(12,700)	0	1.0	76.0	15.0	61.0	18.0	5.0		13	8	8.1	12.6	0.90	
				(7,600)	(0)	(0)	(70.0)	(1.0)	(69.0)	(20.0)	(10.0)		(14)	(6)	(8.3)	(12.0)	(0.90)	
5 B A.M.	481	14.6	43.3	15,800	0	0	86.0	8.0	78.0	13.0	1.0	21.2	8	6	1.4	11.3	1.30	
	469	14.1	42.0	7,200	1.0	5.0	63.0	5.0	58.0	29.0	2.0	21.7	11	6	1.3	13.5	1.00	
6 B M.A.	397	11.3	34.7	11,500	0	0	60.0	8.0	52.0	36.0	4.0	26.0	25	11	5.8	15.0	0.60	
	409	12.0	35.7	4,800	0.5	1.0	18.5	4.0	14.5	76.5	3.5	29.9	17	12	5.4	9.0	0.60	
7 B S.Y.	531	16.1	49.0	14,500	0	3.0	77.0	8.0	69.0	18.0	1.0							
8 B M.S.				17,800														
				(15,900)	(0)	(3.0)	(77.0)	(4.0)	(73.0)	(16.0)	(4.0)		(11)	(9)	(3.4)	(13.3)	(1.00)	
9 B S.I.	414	12.8	38.7	14,700	0	0	85.0	1.0	84.0	13.0	2.0	30.5	11	8	1.9	18.6	1.10	
10 B A.O.	467	14.9	45.4	6,800	0	3.0	47.0	5.0	42.0	48.0	2.0		20	20	4.7	11.8	1.30	
	451	14.6	43.5	8,100	2.0	4.0	56.0	5.0	51.0	37.0	1.0		21	30	5.0	13.0	1.20	
11 B K.S.	529	16.1	49.3	9,200	0	3.0	60.0	5.0	55.0	37.0	0		17	30	7.1	13.1	1.20	
	556	16.9	50.4	8,000	0	3.0	51.0	4.0	47.0	45.0	3.0							
13 B Y.O.	447	14.7	43.1	4,300	0	4.0	46.0	0	46.0	50.0	0	17.3	19	6	1.1	22.1	1.20	
	439	14.3	42.6	4,900	1.0	5.0	61.0	2.0	59.0	33.0	0	17.2	22	6	1.0	20.1	1.30	
14 B Y.M.	470	14.0	41.6	10,700	0	0	71.0	0	71.0	28.0	1.0	28.9	22	11	1.7	10.4	0.80	
	474	14.0	40.5	9,300	0	7.0	55.0	2.0	53.0	38.0	0	28.3	22	10	1.6	7.3	0.70	

B : Before A : After
() : During therapy

10日を要し、臨床効果は有効であったが、他の3例では外科的処置の有無を問わず著効を示した。

症例14は右頬部腫脹、右頬部痛が主訴の右歯肉部膿瘍である。投与初日に口腔内より穿刺術を行い排膿を認めた。本剤投与3日目には熱発、腫脹、疼痛などの自覚症状は改善した。

臨床細菌学的には、14例中9例に菌が検出され、全例ともに本剤投与により、菌は消失した。

Table 5には各疾患別臨床効果を示した。前頭洞膿胞化膿症では、臨床効果は有効であったが、他はいずれも著効であり、著効率93%、有効率100%の成績であった。

Table 6には本剤投与前後の臨床検査成績一覧を示した。本剤投与後に臨床検査値異常の出現した症例は認められなかった。また、本剤投与によると思われる副作用の発現した症例も認めなかった。

III. 考 按

今回の臨床的な検討では、扁桃および副鼻腔疾患が主体となり、症例4、症例14では β -lactamase産生株が検出された。従来、*Klebsiella* sp.はTIPCの抗菌スペクトラム内には入らないが、症例4と症例14の*Klebsiella* sp.による複数菌感染に対し*Klebsiella* sp.のMICではBRL 28500はTIPCに比較して2管より3管優れ、臨床的にも著効を示したということはBRL 28500の長所が発揮された好例かと思われる。

他の症例の臨床効果も非常に良好であったが、これら

は、扁桃および上顎洞粘膜、上顎嚢胞壁にTIPCが高濃度に移行するため、TIPCの有効性が発揮されたためと思われる。

耳鼻咽喉科領域感染症のうち、 β -lactamase産生株で最も多く検出されるものは、慢性化膿性中耳炎およびその急性増悪症における*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)かと考えられる。また、上気道感染症では*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*)および*Bacteroides fragilis*などが検出される。これらの菌に対するBRL 28500の有効性は基礎的には報告されている²⁾。今回、 β -lactamase産生の*K. pneumoniae*および*Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*)は検出されたが、慢性中耳炎症例で本剤の効果を検討する機会がなく残念であった。

慢性化膿性中耳炎および術後感染症では、*S. aureus*および*Pseudomonas aeruginosa*の検出頻度が高いため、本剤の効果の検討には適していると思われる。今後、これらの症例でも検討を加えたいところである。

文 献

- 1) 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
- 2) 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 AND FUNDAMENTAL STUDIES OF BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

YUTAKA FUJIMAKI, SHOZO KAWAMURA, HIROSHI WATANABE and TAKATSUGU ITABASHI
Department of Otorhinolaryngology, Juntendo University, School of Medicine, Tokyo

BRL 28500, a formulation of ticarcillin (TIPC) (15 parts) and clavulanic acid (CVA) (1 part) was evaluated clinically and fundamentally in the treatment of otorhinolaryngological infections.

1) In distribution studies it was found that levels of TIPC and CVA in the faucial tonsil, maxillary sinus mucosa and its cyst wall were around 15~30% of the concurrent serum concentrations.

2) In clinical studies, BRL 28500 was administered to 14 cases b.i.d. by drip infusion. These comprised 3 cases of acute tonsillitis, 4 cases of peritonsillar abscess, 4 cases of infection of buccal cysts and 3 others. Clinical outcome was regarded as excellent in 13 and good in one case.

3) In bacteriological studies one strain of β -lactamase producing *K. pneumoniae* and one of *K. oxytoca* were isolated. Both were eradicated after administration of BRL 28500.

4) No adverse reactions or no abnormal laboratory findings were detected.