

## 耳鼻咽喉科領域における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の基礎的ならびに臨床的検討

馬場 駿吉・木下 治二・森 慶人・鈴木 賢二・島田 純一郎

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

BRL 28500 に関する基礎的ならびに臨床的研究を行い、次の結果を得た。

- 1) 抗菌力：中耳炎患者の耳漏より分離された *S. aureus* 100 株では clavulanic acid と ticarcillin の相乗効果がみられたが、*P. mirabilis*、*P. aeruginosa* では、みられなかった。
- 2) 臨床効果：耳鼻咽喉科領域感染症 7 例に使用し、著効 4 例、有効 2 例、やや有効 1 例で有効率は 85.7% (6/7) であった。  
全例に副作用は認められなかった。

BRL 28500 は、ticarcillin (TIPC) と clavulanic acid (CVA) を 15:1 (力価比) の割合で配合した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  $\beta$ -lactamase 阻害剤で、それ自身の抗菌力は弱く、単独で臨床応用することはできないが、耐性菌の産生する  $\beta$ -lactamase (特にペニシラーゼ型) と不可逆的に結合し、その酵素活性を永久不活化する。

TIPC は、グラム陽性・陰性菌および嫌気性菌に対し、広範囲で強力な殺菌力を有する注射用 penicillin 系抗生物質である。TIPC は、CVA の阻害作用の弱いセファロスポリン型  $\beta$ -lactamase には安定であるが、CVA の阻害作用の強いペニシラーゼ型の  $\beta$ -lactamase には加水分解を受けやすいので、TIPC と CVA の配合剤である BRL 28500 は全ての型の  $\beta$ -lactamase に対して安定であるといわれている<sup>1,2)</sup>。今回、われわれも耳鼻咽喉科の立場から、本剤について基礎的ならびに臨床的検討を行ったのでその成績を報告する。

### I. 実験材料および実験方法

#### 1. 抗菌力

##### 1) 使用菌株

当科病巣、特に中耳炎患者の耳漏より分離された *Staphylococcus aureus* 100 株、およびその他の分離株の *Proteus mirabilis* 13 株、*Pseudomonas aeruginosa* 15 株を使用した。

##### 2) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法

日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に基づき測定した。すなわち、増菌用培地にトリプトソイブイオン (栄研)、測定用培地にハートインフュージョン寒天 (栄研) を使用した。薬剤の希釈には滅菌精製水を使用し、 $>100 \mu\text{g/ml}$  ~  $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$  の 12 段階で測定した。Inoculum size は  $10^6$  cells/ml で、菌液接種にはマイクロプランター (佐久間

製作所製) を用いた。菌接種後は  $37^\circ\text{C}$ 、18 時間の培養の後、肉眼的にコロニーの有無を調べた。

#### 2. 臨床試験

耳鼻咽喉科関連の感染症に本剤を投与し、臨床試験を行った。16 歳以上の成人に本剤 0.8 g 1 日 2 回、または 1.6 g 1 日 1 回ないし 2 回静脈投与した。効果判定については、おおむね下記の基準に従っている。

著効：薬剤投与後 3 日目までに主な症状が消失し、所見に著しい改善がみられたもの。

有効：薬剤投与後 6 日目までに主な症状が消失し、所見の改善がみられたもの。

やや有効：薬剤投与後 7 日を越えて症状の消失ならびに所見の改善がみられたもの、あるいは 6 日目までに症状は軽減しても所見の改善が充分でないもの。

無効：薬剤投与後も主な症状が消失せず所見の改善がみられないもの、あるいは薬剤投与にもかかわらず症状ならびに所見の悪化したもの。

なお、検討期間は昭和 59 年 2 月から 10 月まで実施した。

### II. 成 績

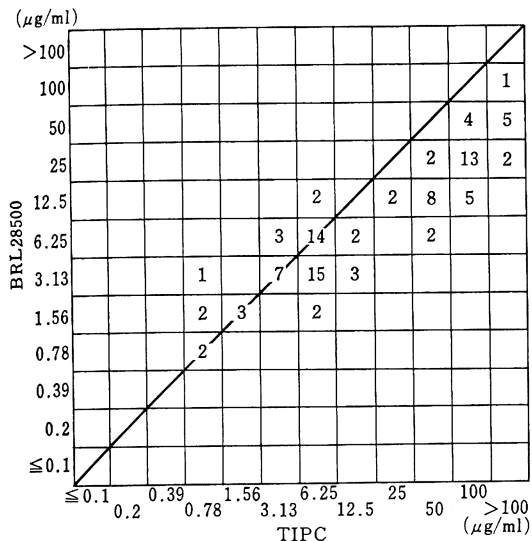
#### 1. 抗菌力

病巣より分離された *S. aureus* 100 株では Fig. 1 に示すように TIPC 単独では  $0.78 \sim >100 \mu\text{g/ml}$  に分布し、ピークは、 $6.25 \mu\text{g/ml}$  と  $100 \mu\text{g/ml}$  にあり二峰性を示した。一方、BRL 28500 は  $0.78 \sim 100 \mu\text{g/ml}$  に分布していたが、ピークは  $3.13 \mu\text{g/ml}$  にあり、TIPC と CVA の相乗効果がみられた。

*P. mirabilis* では全株 TIPC で  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下であり、BRL 28500 とでは差は認められなかった (Table 1)。

*P. aeruginosa* は全株 TIPC と BRL 28500 の差はな

Fig. 1 MIC Correlogram between BRL 28500 and TIPC against *S. aureus*(100 strains) Inoculum size  $10^6$  cells/ml



与量は、4.8~25.6gであった。

急性陰窩性扁桃炎4例では、著効3例、有効1例であった。扁桃周囲膿瘍1例は、本剤投与直前に切開排膿を行っているが著効とした。頸部化膿性リンパ節炎1例は、臨床的自覚所見の改善はみられなかったものの解熱、WBCのやや減少がみられたのでやや有効とした。急性喉頭蓋軟骨膜炎1例は、喉頭蓋の発赤腫脹が6日目には消退したので有効とした。全体の有効率は85.7% (6/7)であった (Table 3)。

副作用は全例に認めず、臨床検査を実施した4例についてもなほ異常は認めなかった (Table 4)。

細菌学的効果では、投与前後で菌の検索を行った2例については、菌の消失を認めた。

III. 考 察

BRL 25800は、β-lactamase阻害剤として作用するCVAをTIPCとの合剤にすることによりセファロスポリナーゼ型のβ-lactamaseに安定であるのみならずペニシリンナーゼ型のβ-lactamaseにも安定となり、これですべての型のβ-lactamaseに対して安定となる。

当科で病巣より分離された菌株を使つての抗菌力試験では、*S. aureus*でTIPCとCVAの相乗効果が認められた。

臨床試験においては、細菌学的検討が充分に行えなかったが、臨床成績は有効率85.7% (6/7)と高く、副作用も特に認めず臨床的にも高い有用性が認められた。

く、CVA添加の効果はみられなかった (Table 2)。

2. 臨床成績

耳鼻咽喉科領域感染症7例に本剤を投与した。急性陰窩性扁桃炎4例、扁桃周囲膿瘍1例、頸部化膿性リンパ節炎1例、急性喉頭蓋軟骨膜炎1例である。症例は外来2例、入院5例であり、年齢は14~52歳、男性5例、女性2例であった。投与期間は、3~9日であり、総投

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

*P. mirabilis* 13 strains ( $10^6$  cells/ml)

Drug	MIC (μg/ml)											
	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL 28500			2	8	3							
TIPC				10	3							
ABPC			2	5	6							
CMX	13											

Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

*P. aeruginosa* 15 strains ( $10^6$  cells/ml)

Drug	MIC (μg/ml)											
	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BRL 28500							1	4	9	1		
TIPC							2	6	7			
CMX							4	8	1	2		

Table 3 Clinical studies of BRL 28500

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment			Organisms	Course	Clinical effect	Bacteriological effect
			Daily dose (g×times)	Days	Total (g)				
1	33 M	Lacunar tonsillitis	1.6×1	4	6.4 I.V.	N.F.*	Pain (+) → (-) 4d Pus (+) → (-) 5d	Excellent	Unknown
2	14 M	Lacunar tonsillitis	0.8×2	4	5.6 D.I.	N.F.	Pain (+) → (-) 3d Pus (+) → (-) 4d Redness (+) → (-) 4d Swelling (+) → (±) 4d	Excellent	Unknown
3	30 M	Peritonsillar abscess	1.6×1	5	12.8 D.I.	Anaerbes ↓ (-)	Pain (+) → (±) 4d Pus (+) → (-) 4d Redness (+) → (±) 5d Swelling (+) → (±) 5d	Excellent	Eradicated
4	52 M	Lymphadenitis (Bronchial asthma)	1.6×2	4	12.8 D.I.	N.D.**	Pain (+) → (+) 5d Redness (+) → (+) 5d Swelling (+) → (±) 5d	Fair	Unknown
5	28 M	Lacunar tonsillitis	0.8×2	3	4.8 I.V.	<i>α-Streptococcus</i> Other GNC ↓ (-)	Pain (+) → (-) 4d Redness (+) → (-) 4d Pus (+) → (-) 4d	Excellent	Eradicated
6	48 F	Perichondritis of epiglottis	1.6×2	9	25.6 D.I.	N.D.	Pain (+) → (-) 6d Redness (+) → (-) 6d Swelling (+) → (-) 6d	Good	Unknown
7	35 F	Lacunar tonsillitis	1.6×2	4	12.8 D.I.	<i>S. pyogenes</i> ↓ N.D.	Pain (+) → (-) 4d Redness (+) → (-) 4d Pus (+) → (-) 4d	Excellent	Unknown

\* N.F. : Normal flora

\*\* N.D. : Not done

Table 4 Laboratory findings before and after administration of BRL 28500

Case	B/A	WBC (/mm <sup>3</sup> )	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Ht (%)	Hb (g/dl)	Platlet (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (U/L)	GPT (U/L)	Al-P (U/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP	ESR (mm/hr.)
2	B	10,700	573	46.3	15.6	29.8	20	9	451	17	0.9		45
	A	4,100	533	43.0	14.5	34.4	14	25	342	16	0.7		18
3	B	14,700	514	48.0	16.3	23.7	12	16		16	0.9	5+	
	A	9,200	492	45.7	15.0	28.8	24	23		12	0.8	2+	34
4	B	17,500	390	35.4	11.5	41.5	14	20	100	20	0.8	5+	
	A	12,400	382	39.3	11.3	39.0	14	23	98	20	0.8		
7	B	13,800	476	44.4	15.2	17.8	15	22	58	7	0.7		
	A	5,400	427	39.6	13.2	23.2	17	24	54	8	0.7		

B : Before,

A : After

## 文 献

- HUNTER, P. A.; K. COLEMAN, T. FISHER & D. TAYLOR: *In vitro* synergistic properties of Clavulanic acid with ampicillin, amoxycillin and ticarcillin. J. Antimicrob. Chemother. 6: 455~470, 1980
- 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). 1985
- 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. Chemotherapy 29 (1): 76~79, 1981

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES WITH BRL 28500  
(CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN THE  
FIELD OF OTORHINOLARYNGOLOGY

SHUNKICHI BABA, HARUJI KINOSHITA, YOSHITO MORI,  
KENJI SUZUKI and JUNICHIRO SHIMADA

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University School of Medicine

In laboratory and clinical studies of BRL 28500, the following results were obtained.

1) Antibacterial activity of BRL 28500 was measured on organisms isolated from clinical patients and was compared with that of Ticarcillin. MICs of BRL 28500 against *S. aureus* was lower than that of Ticarcillin. MICs of BRL 28500 against *P. mirabilis* and *P. aeruginosa* were similar to that of Ticarcillin.

2) BRL 28500 was used clinically in 7 cases of ear, nose, throat and larynx infections and the effective rate was 85.7% (6/7). No side effects were observed.