

慢性化膿性中耳炎に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の使用経験

橘 正芳・大島 渉・水越 治

京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室

矢野原邦生・西村 武重

京都第一赤十字病院耳鼻咽喉科

抗緑膿菌性半合成ペニシリン剤 Ticarcillin (TIPC) と β -lactamase 阻害剤 Clavulanic acid (CVA) との 15:1 の配合剤 BRL 28500 の慢性化膿性中耳炎に対する臨床効果を検討した。

対象症例は男3例, 女9例, 年齢は23~61歳に分布した。いずれも BRL 28500 皮内反応陰性例である。BRL 28500 の1回投与量は1.6g または3.2g, 1日投与回数は1または2回, 投与方法は one shot 静注もしくは点滴静注とし, 投与期間は3~7日であった。

本剤1回1.6g, 1日2回投与5例では, 有効3例, やや有効1例, 無効1例であった。分離菌は *S. epidermidis*, *Staphylococcus* sp., *S. viridans*, *Neisseria* sp., *Alcaligenes* sp., *Flavobacterium* sp. 各1株であったが, いずれも本剤投与後消失した。

1回3.2g, 1日1回投与の7例では, やや有効2例, 無効5例であった。分離菌は *S. aureus* 3株, *P. aeruginosa* 2株, *P. stuartii* 1株, *Alcaligenes* sp. 2株であったが, β -lactamase 産生の *S. aureus* 3株中2株, *P. aeruginosa* 1株は本剤投与後も消失しなかった。*Alcaligenes* sp. は2株中1株消失した。 β -lactamase 非産生の *P. aeruginosa* 1株は本剤投与後 β -lactamase 産生の *P. aeruginosa* に交代した。MIC 値より CVA 配合による相乗作用の見られた分離菌はコアグララーゼ陰性 *Staphylococcus* sp. のみであった。

全例に副作用は認められなかった。

BRL 28500 は英国ビーチャム研究所で開発された β -lactamase 阻害剤の Clavulanic acid (CVA) と Ticarcillin (TIPC) との 1:15 の配合剤である。CVA は各種細菌の産生する β -lactamase と不可逆的に結合してその活性を阻害する¹⁾ため, BRL 28500 は β -lactamase 産生の TIPC 耐性菌に対して相乗的な作用により TIPC の本来の抗菌作用が得られるとともに, 抗菌スペクトラムの拡大も得られるとされている²⁾。

今回, 我々は BRL 28500 の注射剤の提供を明治製菓(株)より受け, 慢性化膿性中耳炎に使用する機会を得たので報告する。

I. 対象および方法

対象症例は昭和59年7月より10月に京都府立医科大学および京都第一赤十字病院の耳鼻咽喉科を訪れた23~61歳までの男3例, 女9例の計12例である。対象疾患は慢性化膿性中耳炎とした。投与方法は BRL 28500 1回1.6g の場合は1日2回, 生理食塩水20ml に溶解し3~4分かけて one shot 静注するか, 生理食塩水100ml に溶解し20~30分かけて点滴静注した。また1回3.2g の場合は1日1回, 生理食塩水または糖類液100

~200ml に溶解し30~60分かけて点滴静注した。投与期間は3~7日間であった。

効果判定は原則として下記の基準に従い, 分離菌の消長も考慮した。

著効: 薬剤投与3日以内に主症状が消失し, 臨床所見に著しい改善が認められたもの。

有効: 薬剤投与5日以内に主症状が消失し, 臨床所見に改善が認められたもの。

やや有効: 薬剤投与6日を越えて主症状の消失および臨床所見の改善を認めたもの。

無効: 薬剤投与により主症状が消失せず, 臨床所見の改善が認められないもの, または悪化したもの。

II. 臨床成績

BRL 28500 を投与した慢性化膿性中耳炎12例の臨床効果は Table 1 に示すとおり, 有効3例, やや有効3例, 無効6例の有効率25.0%であった。1日投与スケジュール別の臨床効果は Table 2 に示したとおり, 1回1.6g, 1日2回投与例は5例であったが, 有効3例, やや有効1例, 無効1例の有効率60.0%を認めた。

一方, 1回3.2g, 1日1回投与例は7例であったが,

Table 1 Results of clinical use of BRL 28500

No.	Sex	Age	Diagnosis	Isolated bacteria*		Method of administration				Amount of discharge	Evaluation of Clinical effect	Side effect
				Before	After	Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (g)	Route			
1	F	54	Otitis media chronica			1.6×2	4	12.8	d.i.v.		Good	(-)
2	F	43	Otitis media chronica	<i>S. viridans</i> <-> (3.13, 3.13) <i>Neisseria</i> sp. <-> (0.2, 0.2)		1.6×2	5	14.4	d.i.v.	Eradicated	Good	(-)
3	F	34	Otitis media chronica	<i>S. epidermidis</i> <+> (12.5, 25)	<i>P. aeruginosa</i> <-> (12.5, 12.5) <i>S. aureus</i> <+> (25, 50)	1.6×2	5	14.4	d.i.v.	Replaced	Poor	(-)
4	M	23	Otitis media chronica	<i>Alcaligenes</i> sp. <+> (3.13, 12.5) <i>Flavobacterium</i> sp. <-> (12.5, 12.5)		1.6×2	6	19.2	i.v.	Eradicated	Good	(-)
5	F	61	Otitis media chronica	Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp. <+> (25, 100)		1.6×2	7	22.4	i.v.	Eradicated	Fair	(-)
6	M	24	Otitis media chronica	<i>P. stuartii</i> <-> (0.39, 0.39) <i>Alcaligenes</i> sp. <-> (0.2, 0.2)	<i>Alcaligenes</i> sp. <-> (0.2, 0.2)	3.2×1	3	9.6	d.i.v.	Unchanged	Poor	(-)
7	F	48	Otitis media chronica	<i>S. aureus</i> <+> (3.13, 6.25)		3.2×1	3	9.6	d.i.v.	Eradicated	Fair	(-)
8	M	25	Otitis media chronica	<i>P. aeruginosa</i> <-> (12.5, 12.5)	<i>P. aeruginosa</i> <+> (50, 50)	3.2×1	3	9.6	d.i.v.	Unchanged	Poor	(-)
9	F	38	Otitis media chronica	<i>Alcaligenes</i> sp. <-> (6.25, 6.25)	<i>Flavobacterium</i> sp. <-> (3.13, 6.25)	3.2×1	4	12.8	d.i.v.	Replaced	Poor	(-)
10	F	38	Otitis media chronica	<i>P. aeruginosa</i> <+> (100, 100)	<i>P. aeruginosa</i> <+> (100, 100)	3.2×1	4	12.8	d.i.v.	Unchanged	Poor	(-)
11	F	58	Otitis media chronica	<i>S. aureus</i> <+> (6.25, 6.25)	<i>S. aureus</i> <+> (6.25, 6.25)	3.2×1	5	16.0	d.i.v.	Unchanged	Fair	(-)
12	F	57	Otitis media chronica	<i>S. aureus</i> <+> (3.13, 6.25)	<i>S. aureus</i> <+> (3.13, 6.25)	3.2×1	5	16.0	d.i.v.	Unchanged	Poor	(-)

* () Indicates the MIC of BRL 28500 and TIPC against the isolated bacterium. (10⁶ cells/ml)

< > Indicates β-lactamase producing ability

Table 2 Clinical effects of BRL 28500 classified by daily dosage schedule

Daily dosage schedule	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
1.6 g × 2 times	5		3	1	1	60.0
3.2 g × 1 times	7			2	5	0
Total	12		3	3	6	25.0

Table 3 Clinical effects of BRL 28500 classified by isolated bacteria

Type of isolation	Bacteria	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Single	<i>S. aureus</i>	3			2	1	0
	<i>S. epidermidis</i>	1				1	0
	<i>Staphylococcus</i> sp.	1			1		0
	<i>Alcaligenes</i> sp.	1				1	0
	<i>P. aeruginosa</i>	2				2	0
Mix	<i>S. viridans</i> + <i>Neisseria</i> sp.	1		1			100
	<i>Alcaligenes</i> sp. + <i>Flavobacterium</i> sp.	1		1			100
	<i>Alcaligenes</i> sp. + <i>P. stuartii</i>	1				1	0

Table 4 Bacteriological effects of BRL 28500

Bacteria	No. of isolated cases*	Bacteriological effect			Eradication rate (%)
		Eradicated	Replaced	Unchanged	
<i>S. aureus</i>	3 (3)	1 (1)		2 (2)	33.3
<i>S. epidermidis</i>	1 (1)		1 (1)		100
<i>S. viridans</i>	1	1			100
<i>Staphylococcus</i> sp.	1 (1)	1 (1)			100
<i>Neisseria</i> sp.	1	1			100
<i>Alcaligenes</i> sp.	3 (1)	1 (1)	1	1	66.7
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1			100
<i>P. aeruginosa</i>	2 (1)			2 (1)	0
<i>P. stuartii</i>	1	1			100
Total	14 (7)	7 (3)	2 (1)	5 (3)	64.3 (57.1)

* () Indicates the number of cases produced β -lactamase.

やや有効2例、無効5例で有効例は認められなかった。

分離菌別の臨床効果は Table 3 に示したが、*Alcaligenes* sp. と *Flavobacterium* sp. の混合分離例の1例に有効性を認めたのみであった。本剤投与による細菌学的効果は Table 4 に示したとおり、11例から分離された14株について検討され、消失7株、菌交代2株、不変5株で消失率64.3%であった。なお、トロセフィン法によりβ-lactamase産生株と認められた7株では、消失3株、菌交代1株、不変3株で消失率57.1%であった。β-lactamase産生7株の内訳は、*S. aureus* 3株、*S. epidermidis*, *Staphylococcus* sp., *Alcaligenes* sp., *P. aeruginosa* 各1株であったが、*S. aureus* (BRL 28500のMIC: 3.13 μg/ml, TIPCのMIC: 6.25 μg/ml, 以下同様)、*S. epidermidis* (12.5 μg/ml, 25 μg/ml), *Staphylococcus* sp. (25 μg/ml, 100 μg/ml), *Alcaligenes* sp. (3.13 μg/ml, 12.5 μg/ml)の各1株が消失したが、*S. aureus* (3.13 μg/ml, 6.25 μg/ml)の1株、(6.25 μg/ml, 6.25 μg/ml)の1株、*P. aeruginosa* (100 μg/ml, 100 μg/ml)の1株は本剤投与後も持続して分離された。

III. 副作用

本剤投与を行った全例に自他覚的な副作用は認められなかった。また、本剤投与前後に一般血液検査、血液生化学検査を実施し得た症例の臨床検査値の変動を Table 5 に示したが、本剤によると思われる異常は認められなかった。

IV. 考案

慢性化膿性中耳炎は鼓膜に穿孔があり、また肉芽形成を伴うことが多いなど、急性化膿性中耳炎とは若干原因菌を異にしている。すなわち、急性化膿性中耳炎では *S. pneumoniae*, *H. influenzae* が、慢性化膿性中耳炎では *S. aureus*, *P. aeruginosa* が原因菌として重要な位置を占めている³⁾。また、現在 *S. pneumoniae*, *H. influenzae* のβ-lactamase産生の頻度は少なく、*S. aureus*, *P. aeruginosa* のそれは高くなっている²⁾。これらを念頭におき、抗生物質の *in vitro*, *in vivo* 抗菌活性、体内動態および安全性などを考慮し、薬剤を選択する必要がある。

今回、我々はβ-lactamaseの阻害剤であるCVAと、*P. aeruginosa*にも抗菌活性を有し、広い抗菌スペクトラムを持つペニシリン系の半合成抗菌剤TIPCとの1:15の配合剤BRL 28500を化膿性中耳炎に使用する機会を得た。既述の状況を考慮した場合、急性化膿性中耳炎には配合剤としてのメリットを見出すことは無理と思われたので、慢性化膿性中耳炎に対象をしぼって本剤の有効性を検討した。その結果、12例中有効3例、やや有効3例、無効6例で、有効率25.0%の成績を得た。低い

Table 5 Laboratory findings before and after BRL 28500 administration

Case No.	RBC (/10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (mm ³)		Platelets (/10 ⁴ /mm ³)		S-GOT (KU)		S-GPT (KU)		Al-P (IU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	403	414	12.7	12.2	37.1	37.9	7,800	6,400	25.2	22.1	17	25	8	7	7.9*	5.9*	16	15	0.8	0.9
4	542	505	15.0	16.3	49.8	47.0	5,700	8,100	20.5	20.0	19	37	31	12	9.1*	8.2*	16	14	1.0	1.1
5	397	441	13.0	12.0	35.8	39.7	7,800	5,300	20.6	25.8	13	22	15	7	9.8*	8.4*	15	14	0.9	0.8
7	380	439	13.3	11.7	36.5	42.3	9,000	5,400	30.1	32.2	18	19	29	20	69	54	6	9	0.6	0.8
8	498	506	14.7	14.6	44.1	45.6	5,400	5,100	25.2	22.9	24	19	27	27	82	81	20	19	0.8	0.6
9	439	386	12.7	14.1	42.2	40.3	2,800	3,600	25.8	26.8	17	10	16	26	58	48	11	14	0.6	0.7
10	456	456	13.5	13.3	41.6	42.0	5,900	5,600	23.7	21.4	19	21	18	22	75	73	22	21	0.6	0.8
11	438	436	13.7	13.6	39.9	39.5	10,400	5,300	31.5	22.2	27	15	3	38	136	108	21	17	0.6	0.9
12	403	433	12.4	11.7	36.4	38.1	6,900	5,600	22.1	18.7	25	21	29	35	76	77	20	24	1.0	0.9

B : Before A : After * KAU

有効率を得た原因の1つは、ほとんどの例が中耳手術施行前の症例であったこと、即ち手術を要する程の重症であったこと。また術前であるために使用期間が制限されていたことにあると思われる。すなわち、3日以内しか使用できなかった3例は全て無効例で、4日使用例ではじめて有効例が出現した。

投与方法の観点からみると、本剤を1日1回3.2g点滴静注した7例は、やや有効1例、無効6例で有効例は認められず、抗生物質の体内動態を勘案し、本剤の複数回の投与または外来患者には帰宅後経口抗生剤を服用させる等の combination therapy が必要と思われる。一方、本剤1日3.2gを2回に分け one shot 静注または点滴静注した5例では、有効3例、やや有効1例、無効1例で有効率60.0%を認め、慢性化膿性中耳炎に対するBRL 28500の有効性が期待できた。今回検討し得た症例中 β -lactamase産生株分離例は7例であるが、BRL 28500およびTIPCのMIC値に大きな差がなく、CVAの配合によるメリットは見出せなかった。しかし、

化膿性中耳炎由来 *S. aureus* の90%以上が β -lactamase産生株であるという木下らの報告⁹⁾やTIPCの*in vitro*抗菌活性・本剤の臨床使用による安全性⁹⁾等から、慢性化膿性中耳炎に対してBRL 28500の有効性が期待できると思われるが、今後症例を増して客観的な評価により確認する必要があると考えられる。

文 献

- 1) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11(5): 852~857, 1977
- 2) BRL 28500 概要, 明治製菓(株)・ピーチャム薬品(株)編
- 3) 出口浩一: 臨床細菌学の現場からみた細菌感染症の様相, ピーチャム薬品(株)編, 1983
- 4) 木下治二, 馬場駿吉, 森 慶人, 鈴木賢二, 島田純一郎: β -lactamase産生 *S. aureus* について。第14回日本耳鼻咽喉科感染症研究会抄録, 1984
- 5) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, BRL 28500, 東京, 1985

CLINICAL TRIAL OF BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN THE TREATMENT OF CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA

MASAYOSHI TACHIBANA, WATARU OHSHIMA and OSAMU MIZUKOSHI

Department of Otorhinolaryngology, Kyoto Prefectural University of Medicine

KUNIO YANOHARA and TAKESHIGE NISHIMURA

Department of Otorhinolaryngology, Kyoto First Red Cross Hospital

Clinical effect of BRL 28500, a 15:1 combination of Ticarcillin (TIPC) which is an anti-bacillus pyocyanus semi-synthetic penicillin and Clavulanic acid (CVA) which is a β -lactamase inhibitor on chronic suppurative otitis media was studied.

Patients were 3 males and 9 females whose ages ranged from 23 to 61 years old. Skin test with BRL 28500 were negative in all the patients. BRL 28500, in a dose of either 1.6g or 3.2g was administered once or twice a day via one shot i. v. injection or i. v. drip-infusion for 3 to 7 days.

In 5 patients receiving a dose of 1.6g \times 2 times/day, the clinical results were good in 3, fair in 1 and poor in 1. All the isolated bacteria, each one strain of *S. epidermidis*, *Staphylococcus* sp., *S. viridans*, *Neisseria* sp., *Alcaligenes* sp. and *Flavobacterium* sp. were eradicated following the treatment with BRL 28500. In 7 patients receiving a dose of 3.2g/day, the clinical results were fair in 2 and poor in 5.

The isolated bacteria consisting of 3 strains of *S. aureus*, 2 strains of *P. aeruginosa*, 1 strain of *P. stuartii* and 2 strains of *Alcaligenes* sp. were eradicated except for 2 strains of *S. aureus*, 1 strain of *P. aeruginosa* and 1 strain of *Alcaligenes* sp. One strain of *P. aeruginosa* not producing β -lactamase changed to *P. aeruginosa* producing β -lactamase. Synergetic action from viewpoint of MIC values due to the combination of CVA was seen only in coagulase-negative *Staphylococcus* sp. among the isolated bacteria.

No side-effects were noted in any of the patients.