

口腔外科領域における BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の臨床的検討

坂本春生・山根伸夫・森鼻健史
植松正孝・森島 丘・佐々木次郎
東海大学医学部口腔外科学教室

椎木一雄・金子明寛
いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科

BRL 28500 の臨床的検討を中等症、および重症の口腔領域化膿性炎 12 例について行い、次の結果を得た。

- 1) 口腔外科領域の効果判定基準による有効率は 91.7% であった。
- 2) 疾患群別の有効率は、顎骨炎に対しては 100%、蜂巣炎に対しては 80% であった。
- 3) 副作用は認められなかった。
- 4) 臨床検査では、GOT, GPT の上昇が一例に認められた。

以上の結果より、BRL 28500 は口腔領域化膿性炎に対して有用であると考えられる。

β -lactam 系抗菌性物質の近年の進歩はめざましく、新しい薬剤が次々に開発され臨床に応用されているが、 β -lactamase 産生菌による薬剤耐性化が大きな問題となっている。

β -lactamase 阻害剤である clavulanic acid (クラバン酸: CVA) は、耐性菌の産生する β -lactamase と結合し、酵素活性を不活化する。抗菌力の点から、CVA 単独の使用は効果的な使用方法ではないが、合剤としての使用法が検討された結果、従来よりグラム陽性菌、グラム陰性菌、および嫌気性菌に対し評価の高い ticarcillin (TIPC) との組み合わせが有効であることがわかり、BRL 28500 が開発された。TIPC と CVA の配合比は 15:1 である。TIPC と CVA の配合により、ペニシリンナーゼ型、セファロスポリナーゼ型、いずれの β -lactamase に対しても安定になったといわれている。

今回、本剤を口腔外科領域の中等症から重症の感染症に対して試用する機会を得たので、臨床的検討を行った結果を報告する。

I. 臨床的検討

1) 対象および方法

東海大学病院口腔外科および磐城共立病院歯科口腔外科を、昭和 59 年 6 月より 9 月までの間に受診した口腔領域化膿性炎 12 例を対象とした。内訳は、顎骨骨炎 7 例、顎骨周囲の蜂巣炎 5 例であり、口腔外科領域の効果判定基準¹⁾では、15 点から 19 点までの中等症 2 例、20 点以上の重症例 10 例より構成されている。年齢は、15 歳より 74 歳まで、男性 8 例、女性 4 例である。

投与法は、BRL 28500 1.6 g を 100 ml あるいは 200 ml の生理食塩水液、電解質液、5% ブドウ糖液に溶解し、30 分あるいは 120 分かけて点滴静注を行った。1 例については、1 日 3 回点滴静注を行ったが、他の 11 例については、1 日 2 回の使用とした。投与期間は、3 日間から 8 日間、総投与量は 9.6 g から 33.6 g であった。

2) 効果判定

効果判定は、12 例全例につき可能であった。口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準²⁾に従って、投与開始後 3 日目に判定を行い、3 日目の合計点数を投与開始日の合計点数で除した値をもとに、著効 (≤ 0.3)、有効 (< 0.7)、無効 ($0.7 \leq$) の点数評価を行った。また、同時に、主治医による判定では、臨床症状、臨床経過をもとに、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に分け、評価を行った。

3) 成績

抗生物質の効果判定基準による評価では、著効 1 例、有効 10 例、無効 1 例であり、有効率は 91.7% であった。また、主治医の判定では、著効 2 例、有効 10 例で、有効率 100% であった。

疾患群別の効果判定基準による有効率は、骨炎 7 例のうち著効 1 例、有効 6 例で、有効率 100%、蜂巣炎では、5 例のうち有効 4 例、無効 1 例で、有効率 80% であった。

重症度別では、中等症 2 例とも有効であったが、重症例 10 例のうち、1 例が無効であった。

Table 1 Clinical results of BRL 28500 administration

Case Age Sex	Disease **	Administration			Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (10^6 cells/ml)			Score		Evaluation by criteria	Dr's evaluation	Remark		
		Route	Daily dose (g \times times)	Duration (days)		Total (g)	BRL 28500	TIPC	+CVA* 2 $\mu\text{g/ml}$	Per				3 rd day	Ratio
1 S.Y. 51 M	3	D.I.	1.6 \times 2	7.5	24	α -Streptococcus	0.78	0.78	0.78	24	14	0.58	Effective	Good	
2 T.O. 45 M	3	D.I.	1.6 \times 2	4	12.8	α -Streptococcus	0.78	0.78	0.78	18	8	0.44	Effective	Excellent	
3 M.H. 36 M	3	D.I.	1.6 \times 2	6	19.2	α -Streptococcus	1.56	1.56	1.56	25	14	0.56	Effective	Good	GOT \uparrow GPT \uparrow
4 M.F. 16 M	3	D.I.	1.6 \times 2	6	19.2	<i>E. faecalis</i> α -Streptococcus	12.5 0.78	12.5 0.78	12.5 0.78	15	6	0.40	Effective	Good	
5 S.T. 27 M	3	D.I.	1.6 \times 2	3.5	11.2					22	5	0.23	Excellent	Excellent	
6 T.E. 27 F	3	D.I.	1.6 \times 2	3	9.6					23	7	0.30	Effective	Good	
7 K.S. 41 M	3	D.I.	1.6 \times 2	7.5	24	<i>Fusobacterium</i>	0.78	0.39	0.20	28	18	0.64	Effective	Good	
8 M.O. 74 F	4	D.I.	1.6 \times 2	8	22.4	β -Streptococcus α -Streptococcus <i>A. meyeri</i>	0.78 0.78 0.78	0.78 0.78 0.78	0.78 0.78 0.78	26	16	0.62	Effective	Good	
9 S.S. 22 M	4	D.I.	1.6 \times 2	5.5	17.6					22	13	0.59	Effective	Good	
10 K.I. 15 F	4	D.I.	1.6 \times 2	4	12.8					24	8	0.33	Effective	Good	
11 A.T. 24 F	4	D.I.	1.6 \times 2	5.5	17.6	β -Streptococcus α -Streptococcus	≤ 0.1 0.78	≤ 0.1 0.78	≤ 0.1 0.78	28	19	0.68	Effective	Good	
12 S.H. 59 M	4	D.I.	1.6 \times 2	7	33.6	α -Streptococcus <i>B. oris</i> <i>E. saburatum</i>	0.78 0.39 0.78	0.78 0.39 0.78	0.78 0.39 0.78	26	20	0.77	Ineffective	Good	

* TIPC+CVA 2 $\mu\text{g/ml}$ ** 3 : Ostitis, 4 : Cellulitis

Table 2 Laboratory findings before and after the therapy with BRL 28500

Case No.		RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Platelet (10 ⁶ /mm ³)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	Al-P (U/L)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	Before	433	14.4	43.5	20,400	0	20.7	38	25	—	12	—
	After	441	14.6	40.8	6,800	—	—	23	51	91	12	0.9
2	Before	543	16.5	49.5	16,500	0	24.5	15	37	84	—	—
	After	513	15.4	46.6	7,600	0	—	16	40	61	—	—
3	Before	483	14.7	42.2	9,200	0	24.9	22	27	59	17	0.9
	After	477	13.8	41.5	6,000	5	26.0	55	156	58	10	0.8
4	Before	447	12.2	37.5	5,900	6	32.3	21	17	130	7	0.9
	After	458	12.1	38.3	6,100	0	31.2	16	9	114	8	0.7
5	Before	519	15.3	43.4	9,100	0	24.5	10	21	55	18	1.0
	After	478	13.3	40.2	3,000	0	26.6	31	31	49	17	1.2
6	Before	443	12.3	36.7	6,500	0	23.6	23	7	60	13	0.7
	After	445	12.4	36.9	5,500	0	24.4	11	3	53	15	0.7
7	Before	451	15.0	44.4	11,600	0	35.8	16	18	9.9*	14.5	0.9
	After	456	14.8	44.3	6,600	3	49.1	23	22	8.5*	13.2	1.0
8	Before	368	10.8	32.1	16,200	0	25.0	20	16	115	39	1.1
	After	383	11.4	34.1	—	2	50.2	13	12	95	13	0.7
9	Before	518	—	46.3	14,300	—	—	—	—	—	10	—
	After	488	15.1	45.0	7,300	2	30.7	15	15	80	13	1.0
10	Before	428	9.8	30.6	10,000	—	—	25	26	86	6	0.8
	After	426	9.4	31.7	6,100	5	44.2	24	32	68	6	0.9
11	Before	418	12.0	35.9	11,900	0	17.2	9	9	5.5*	18.5	0.8
	After	382	11.2	32.3	6,500	2	24.7	25	15	5.2*	10.6	0.8
12	Before	490	15.3	45.9	14,500	0	32.0	35	29	9.9*	13.2	1.0
	After	490	15.6	45.0	8,000	1	39.9	29	36	8.4*	8.7	0.9

* KA Unit

4) 細菌学的検討

閉塞膿瘍から needle aspiration を行い、得られた検体を TCS ポーターで増菌し、BML (株式会社相互生物医学研究所) において菌の同定、MIC の測定および β -lactamase の定性を行った。

結果は Table 1 に示すとおりで、好気性菌 10 株、嫌気性菌 4 株であったが、菌検出率は低く、また嫌気性菌の検出頻度が低かった。

MIC の比較では、BRL 28500 と TIPC の両者に差は認められなかった。また、 β -lactamase 産生菌は 1 株も認められなかった。

5) 臨床検査結果 (Table 2)

12 例中 1 例に GOT, GPT の上昇が認められた。

6) 無効症例の検討

無効症例の 1 例 (No. 12) は、抜歯後感染に継発した蜂巣炎であった。近医より抜歯後の治療経過が悪いため、抜歯後 7 日目に当院を紹介され、来院した。初診時

の所見では、口腔内外の腫脹が著しく、同日切開排膿手術を行い、BRL 28500 1 回 1.6g、1 日 3 回の投与を開始した。切開手術と BRL 28500 の投与により体温は改善し、白血球数も 14,500 より 7,600 へ減少したが、腫脹の軽減は遅く開口障害も改善しなかった。CRP は投与前 6(+) より 3 日目の判定日には 4(+) となり、投与開始より 1 週間後には (-) になった。主治医の判定では有効であったが、開口障害の改善を期待して、投与開始後 7 日目よりセフェム系の抗菌性物質へ変更した。

7) 副作用について

副作用の発現は、全例に認められなかった。

II. 考 按

口腔外科領域の化膿性炎のうち、骨炎、蜂巣炎といった重症例は抗菌性物質の使用により、遭遇する頻度は減少しているといわれてきた。しかし、最近、初期の抗菌性物質の不適切な投与による遷延化した症例の急性増悪や生体防禦能、感染抵抗性の減弱した患者における感染

症が、新たな問題として注目されている。

幸いなことに、我々が、口腔外科領域化膿性炎の検出菌と薬剤感受性を最近5年間800症例、1466株について検索したところでは、*Streptococcus* および *Peptostreptococcus* などのグラム陽性菌が全体の60%を占めるため、penicillins と cephems が第一次選択剤として推奨され、特に ampicillin (ABPC) の prodrug が有効であるとされている²⁾。しかし、最近、ampicillin 耐性菌や、グラム陰性桿菌の検出も報告されており、また今後増加する可能性もあることから BRL 28500 の効果が期待される。

BRL 28500 の点数判定では、有効率が91.7%、主治医の判定では100%と満足すべきものであった。これらは、口腔領域化膿性炎のうち、重症例あるいは中等症である骨炎、蜂巣炎に対する結果であり、評価に値する。また、臨床的に副作用が1例も認められなかったことは、本剤の有用性を高めている。

臨床分離菌についての効果判定をするために、菌の検索を依頼して行ったが、8症例より14株が検出されたに留まった。特に、嫌気性菌の検出は14株中4株であ

った。我々の経験では、嫌気性菌の検出率は好気性菌と同等か、あるいはやや多いと考えており、また *Peptostreptococcus*、嫌気性 *Streptococcus* あるいは *Bacteroides* の検出が中心になることも考えあわせると、今回の検出状況をもって、細菌学的検討を行うことは適当でないと判断した。検出菌のMICの比較では、各菌とも TIPC と BRL 28500 の MIC 値は同じであった。

臨床検査値では、GOT、GPTの上昇が1例に認められ、臨床的に判断すると本剤による可能性が高い。投与中止後、15日目の検査結果ではGOT、GPTとも正常範囲に入った。

以上の結果から、BRL 28500は有用であると考えられる。

文 献

- 1) 佐々木次郎, 高井 宏, 久野吉雄, 道 健一歯: 性感染症に対する抗生物質の効果判定基準について。歯科薬物療法: 122~160, 1982
- 2) 植松正孝, 坂本春生, 金子明寛, 佐々木次郎他: 口腔領域化膿性炎よりの検出菌と薬剤感受性。歯科薬物療法: 117~121, 1984

CLINICAL STUDIES ON BRL 28500 (CLAVULANIC ACID-TICARCILLIN) IN THE FIELD OF ORAL SURGERY

HARUO SAKAMOTO, NOBUO YAMANE, TAKEFUMI MORIHANA,
MASATAKA UEMATSU, TAKASHI MORISHIMA and JIRO SASAKI
Department of Oral Surgery, Tokai University, School of Medicine

KAZUO SHIIKI and AKIHIRO KANEKO
Department of Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital

BRL 28500 was clinically evaluated and showed good results in the treatment of infections in oral surgery. BRL 28500 was administered by drip infusion to 12 patients with ostitis and cellulitis of oral surgical field. The overall efficacy rate was 91.7% (11/12). No side effects were observed but there was a slight elevation of GOT and CPT in one case.