

口腔外科領域感染症に対する BRL 28500 (Clavulanic acid-Ticarcillin) の使用経験

吉田 広・斎藤健一・館野孝行

秋月弘道・大野康亮・道 健一

昭和大学歯学部第一口腔外科学教室

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 BRL 28500 を口腔外科領域感染症 10 例の治療に使用し、臨床効果について検討した。その結果、臨床症状の採点法を用いた客観的点数判定では著効 1 例 (10%), 有効 8 例 (80%), 無効 1 例 (10%), 有効率 90%, 主治医による総合判定では著効 1 例 (10%), 有効 6 例 (60%), やや有効 2 例 (20%), 無効 1 例 (10%), 有効率 70% であった。細菌学的効果については TIPC 感受性菌に対しては TIPC とほぼ同等の抗菌力を示したが、TIPC に感受性の低い *S. epidermidis* に対しては TIPC よりも優れた抗菌力であった。副作用の発現は 1 例もなかった。臨床検査値の異常は 3 例に白血球の軽度減少がみられたが、このうち 2 例は 3 日後の再検査で正常値へ復していた。

β -lactam 系抗生物質は β -lactamase 阻害剤である Clavulanic acid (CVA) と併用して使用することにより、 β -lactamase 産生菌によって不活性化されず、本来の抗菌力を発揮することが知られている^{1,2)}。BRL 28500 は Ticarcillin (TIPC) と CVA を力価比 15 : 1 の割合で配合した注射用抗生物質製剤である。今回われわれは本剤を口腔外科領域感染症に使用し、臨床効果について検討したので、その成績を報告する。

I. 対象症例および投与方法

対象症例は昭和 59 年 8 月～60 年 3 月に昭和大学歯学部第一口腔外科へ入院した中等症以上の口腔外科領域感染症 10 例で、その内訳は顎骨炎 5 例、蜂巣炎 5 例である。対象の年齢は 20～70 歳で、性別では男性 5 例、女性 5 例であった。病期では進行期 2 例、極期 8 例、病型では急性 6 例、慢性的急性増悪 3 例および慢性 1 例であった。また基礎疾患としては糖尿病に罹患している症例が 2 例、甲状腺機能亢進症、狭心症に罹患している症例が各 1 例認められた (Table 1)。

なお投与にあたっては PC 系、セフェム系抗生物質に過敏症の既往のある患者、腎・肝障害およびその他の重篤な合併症を有している患者、妊婦、妊娠している可能性のある婦人、授乳中の婦人および小児を対象から除外した。

投与方法は BRL 28500 を点滴静注とし、投与量は 1 日量 3.2 g (1.6 g × 2 回)、6.4 g (3.2 g × 2 回) とした。投与期間は病態に応じて適宜調整し、4～7 日間であった。基礎疾患の治療に用いられている薬剤以外では

併用薬剤は切開排膿時、原因歯の抜去時に術後鎮痛剤を頓用させた以外には使用しなかった。

II. 結 果

1) 効果判定基準

効果判定は歯科・口腔外科領域抗生物質効果判定基準³⁾に従って臨床症状の採点法による客観的な評点判定を採用した。すなわち効果判定日は投与開始後 3 日目とし、同日の臨床症状の合計点数を投与開始日の合計点数で除した値を判定し、著効 (≤ 0.3 , excellent), 有効 (0.3～0.7, good), 無効 ($0.7 \leq$, poor) に区分した。また同時に臨床症状の変化、患者への問診および細菌学的判定 (MIC 10^8 CFU/1.56 μ g/ml 以下を有効) から主治医の判定も併せて行った。

2) 臨床成績

臨床症状の採点による効果判定の結果を疾患別にみると顎骨炎では 5 例中全例有効、蜂巣炎では 5 例中著効 1 例、有効 3 例、無効 1 例であり、まとめると 10 例中著効 1 例 (10%), 有効 8 例 (80%), 無効 1 例 (10%) で、著効と有効をあわせ有効率は 90% であった (Table 2)。

主治医による総合判定では著効 1 例 (10%), 有効 6 例 (60%), やや有効 2 例 (20%), 無効 1 例 (10%) であり、有効率は 70% であった (Table 3)。

3) 細菌学的効果

検体 (膿汁) は閉塞膿瘍から穿刺吸収して採取し、ただちに TCS ポーター (クリーカル・サブライ社製) に接種した後、東京総合臨床検査センターへ郵送し、検出菌

Table 1 Clinical effect of BRL 28500

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Isolated organisms	Dose g×time×days (Total)	Evaluation point			Side effect	Overall clinical effect evaluated by attending doctor
						3rd day/ Initial	Rate	Clinical effect		
1	S.O.	55 F	Ostitis (mandible)	(-)	1.6×2×6 (19.2)	15/23	0.65	Good	(-)	Fair
2	M.U.	58 M	Ostitis (mandible) Diabetes	<i>S. anginosus</i> <i>P. magnus</i>	1.6×2×7 (22.4)	14/22	0.64	Good	(-)	Fair
3	T.S.	39 M	Ostitis (mandible)	<i>Peptococcus</i> sp.	1.6×2×7 (22.4)	13/21	0.62	Good	(-)	Good
4	K.T.	22 F	Ostitis (mandible)	<i>α-Streptococcus</i> <i>S. sanguis</i> , <i>Neisseria</i> sp. <i>P. asaccharolyticus</i> <i>F. nucleatum</i>	3.2×2×6 (35.2)	18/27	0.67	Good	(-)	Good
5	N.U.	20 F	Ostitis (maxilla)	<i>α-Streptococcus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. intermedius</i> <i>B. corrodens</i>	1.6×2×4 (11.2)	8/17	0.47	Good	(-)	Good
6	S.F.	54 M	Cellulitis (cheek)	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	3.2×2×5 (32.0)	5/19	0.26	Excellent	(-)	Excellent
7	T.Y.	70 M	Cellulitis (mouth floor) Diabetes, Hypertension	(-)	1.6×2×5 (16.0)	9/23	0.39	Good	(-)	Good
8	H.I.	32 F	Cellulitis (cheek) Hyperthyroidism	(-)	1.6×2×6 (19.2)	11/17	0.65	Good	(-)	Good
9	S.S.	41 M	Cellulitis (cheek) Angina pectoris	<i>S. viridans</i>	1.6×2×6 (19.2)	20/22	0.91	Poor	(-)	Poor
10	T.S.	64 F	Cellulitis (mouth floor)	<i>S. epidermidis</i> <i>S. intermedius</i>	3.2×2×6 (35.2)	13/24	0.54	Good	(-)	Good

Table 2 Diagnosis and clinical effect according to numerical rating

Diagnosis	Clinical effect			No. of cases
	Excellent (≤ 0.3)	Good (0.3~0.7)	Poor (≥ 0.7)	
Ostitis		5		5
Cellulitis	1	3	1	5
Total	1	8	1	10

Table 3 Diagnosis and overall clinical effect evaluated by attending doctor

Diagnosis	Clinical effect				No. of cases
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Ostitis		3	2		5
Cellulitis	1	3		1	5
Total	1	6	2	1	10

Table 4 Sensitivity of isolated organisms

Case No.	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
		BRL 28500		TIPC+CVA(2)*		TIPC	
		10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6
2	<i>S. anginosus</i>	0.78	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
	<i>P. magnus</i>	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
3	<i>Peptococcus</i> sp.	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.39
4	α - <i>Streptococcus</i>	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
	<i>S. sunguis</i>	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.2
	<i>Neisseria</i> sp.	1.56	0.78	1.56	1.56	1.56	0.78
	<i>P. asaccharolyticus</i>	0.39	0.2	0.39	0.2	0.2	0.2
	<i>F. nucleatum</i>	6.25	3.13	3.13	3.13	3.13	3.13
5	α - <i>Streptococcus</i>	0.78	0.78	0.39	0.39	0.78	0.78
	<i>S. epidermidis</i>	12.5	3.13	3.13	1.56	50	12.5
	<i>S. intermedius</i>	0.39	0.39	0.39	0.2	0.39	0.39
	<i>B. corrodens</i>	1.56	1.56	0.78	0.78	1.56	1.56
6	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.39
9	<i>S. viridans</i>	1.56	1.56	1.56	1.56	3.13	3.13
10	<i>S. epidermidis</i>	6.25	3.13	3.13	1.56	25	6.25
	<i>S. intermedius</i>	0.78	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39

* in the presence of 2 $\mu\text{g/ml}$ CVA

Table 5 Isolated organisms and clinical effect

Isolated organisms	Clinical effect			Total
	Excellent	Good	Poor	
<i>S. epidermidis</i>		2		2
<i>S. anginosus</i>		1		1
<i>S. sunguis</i>		1		1
<i>S. intermedius</i>		2		2
<i>S. viridans</i>			1	1
α - <i>Streptococcus</i>		2		2
<i>P. magnus</i>		1		1
<i>P. asaccharolyticus</i>		1		1
<i>Peptococcus</i> sp.		1		1
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1			1
<i>Neisseria</i> sp.		1		1
<i>F. nucleatum</i>		1		1
<i>B. corrodens</i>		1		1
Total	1	14	1	16

が分離されたものについては、同定および BRL 28500, TIPC および TIPC+CVA (2 μg) に対する MIC の測定がなされた。

10 例中 7 例の膿汁から α -*Streptococcus*, *S. epidermidis*, *S. intermedius* (各 2 株) など 16 株の菌が分離された。分離された菌に対する BRL 28500, TIPC+CVA (2 μg) および TIPC の MIC (10^8 CFU/ml) を測定した結果、BRL 28500 では、症例 5 の *S. epidermidis* が 12.5 $\mu\text{g/ml}$, 症例 4 の *F. nucleatum*, 症例 10 の *S. epidermidis* が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で低い感受性であったが、その他の分離菌では 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ と高い感受性を示していた。また TIPC+CVA では、*S. epidermidis*, *F. nucleatum* に対してともに 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と BRL 28500 よりも良好な値であった。しかし β -lactamase 阻害剤を含まない TIPC では *S. epidermidis* に対する MIC が 50 $\mu\text{g/ml}$, 25 $\mu\text{g/ml}$ であり、BRL 28500 の方が優れた成績であった (Table

Table 6 Laboratory findings before and after treatment

Case No.	Before After	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	PLT ($\times 10^4$)	WBC	Eos (%)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (BL)	γ -GTP (mU/ml)	LDH (U)	Bilirubin (mg/dl)			BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)		
													Dir.	Ind.	Tot.			Na	K	Cl
1	B	447	14.1	41.1	24.1	9,600	0	8	6	2.3	10	206	0.5	0.6	1.1	18.4	0.8	141	4.1	108
	A	431	13.1	40.1	40.5	6,200	1	11	17	2.0	7	200	0.1	0.2	0.3	16.7	0.9	139	4.5	109
2	B	277	9.4	26.9	22.9	8,800 (3,500)	0	17	8	2.0	6	302	0.2	0.2	0.4	23.1	1.1	131	4.6	99
	A	310	10.0	29.9	19.2	4,900	2	15	8	1.9	7	282	0.3	0.2	0.5	18.9	1.1	131	4.9	100
3	B	473	15.6	45.5	22.2	13,400	0	18	26						1.0	11.2	137	4.4	102	
	A	436	14.3	40.0	29.2	7,600	0													
4	B	409	13.8	40.1	17.6	8,400 (3,400)	0	11	6	3.6	223	327	0.5	0.7	1.2	11.5	0.8	138	4.3	107
	A	403	13.4	38.8	20.2	6,100	2	8	1	2.9	163	178	0.3	0.3	0.6	8.4	0.6	139	4.9	110
5	B	409	12.6	36.4	15.1	6,600	1	10	7	1.7	8	240	0.1	0.3	0.4	19.5	1.0	142	4.6	109
	A	395	11.9	34.8	25.3	4,900	0	7	6	1.8	8	275	0.1	0.2	0.3	13.6	0.8	144	4.4	111
6	B	399	13.3	40.0	19.6	7,600	0	14	12	2.5	38	187	0.3	0.2	0.5	8.5	0.8	138	3.9	107
	A	432	14.3	42.0	21.2	6,100	1	15	14	2.5	38	180	0.2	0.3	0.5	12.9	0.9	143	4.2	110
7	B	504	15.6	44.5	21.6	14,200	0	19	22	2.7	55	366	0.4	0.4	0.8	15.0	1.4	134	4.1	99
	A	462	13.9	41.6	35.6	12,300	0	12	14	2.0	31	295	0.2	0.2	0.4	16.2	1.3	139	4.5	108
8	B	469	13.6	39.4	26.7	5,800	0	7	5	3.4	13	193	0.2	0.3	0.5	9.6	0.7			
	A	445	12.7	35.9	29.8	3,000	2													
9	B	502	17.8	50.9	38.2	19,600	1	3	4	1.8	54	190	0.3	0.6	0.9	14.3	1.0	137	4.1	102
	A	470	16.8	48.0	26.3	9,700	2	11	16	1.4	53	165	0.2	0.2	0.4	14.7	0.9	141	4.1	105
10	B	509	15.2	47.1	33.6	14,300	1	16	20	4.1	65	302	0.5	0.5	1.0	13.4	0.9	140	3.7	103
	A	464	14.1	42.4	37.6	7,200	0	17	21	2.7	51	267	0.2	0.2	0.4	15.9	1.0	140	3.6	108

4, 5)。

4) 副作用

皮膚症状、胃腸症状等の臨床的な副作用は全例とも認められなかった。

5) 臨床検査値異常

本剤投与前、中および投与後における末梢血液検査 (RBC, WBC, Ht, Hb, Platelet, 白血球百分率), 血液生化学的検査 (GOT, GPT, Al-p, γ -GTP, LDH, ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, Na, K, Cl), 尿検査, CRP, 赤沈において3例に投与中軽度の白血球減少 (症例2: 3500/mm³, 症例4: 3400/mm³, 症例8: 3000/mm³) がみられた以外、とくに異常値は認められなかった。また白血球減少を示した症例のうち2例は投与終了後、正常値へ復した (Table 6)。

III. 総括および考察

口腔外科領域の感染症では歯、顎骨および周囲軟組織を含む歯性感染症の頻度が高く、口腔常在菌の単独あるいは混合感染によることが多いが、それ以外の菌による外来感染を伴うこともあるため、起炎菌の同定が困難なことが特徴とされている。またその治療にあたっては臨床症状と治療の緊急度に応じて感受性試験の結果を待たずに薬剤を投与しなければならない場合が多く、幅広い抗菌スペクトラム、強い抗菌力および速やかな高い血中濃度を有する抗生物質が要求される。

BRL 28500 は TIPC と CVA との合剤であり、CVA の作用により β -lactamase を不活性化させて β -lactam 系抗生物質耐性菌に対しても本来の抗菌作用を発揮するため、口腔外科領域感染症の治療にあたって有用であると考えられる。

今回の BRL 28500 の結果をみると、点数判定による客観的判定では著効1例 (10%)、有効8例 (80%)、無効1例 (10%)、主治医による判定では著効1例 (10%)、有効6例 (60%)、やや有効2例 (20%)、無効1例 (10%) であった。点数判定と主治医判定との間に相違がみられた理由は症例1では発赤、腫脹、疼痛等の臨床症状は改善されたが、感染源となっている歯根嚢胞が残存し、炎症が遷延化したため、症例2では口腔内の発赤、腫脹および開口障害は改善されたが、基礎疾患として糖尿病があり、治療が遷延化して口腔外の排膿が持続した

ため、点数判定では有効と判定されたが、主治医判定でやや有効と判定されたことによる。また無効と判定された症例9では BRL 28500 に感受性のある *S. viridans* が検出されたが、来院前に長期間患部を水で冷やしていたために循環障害が生じており、症状の改善が遅れたことによるものと推測された。

本剤は投与対象が初診時点数 12 点以上 20 点未満の中等症例3例、20 点以上の重症症例が7例であったこと、および基礎疾患として糖尿病に罹患している症例が2例にみられたことを考慮すると良好な成績であった。

BRL 28500 の臨床分離菌に対する細菌学的効果をみると β -lactamase 産生菌と思われる *S. epidermidis* では TIPC より優れた抗菌力が認められたが、TIPC 感受性菌においては TIPC とほぼ同程度の感受性が認められた。

本剤の副作用としては下痢、腹痛等の消化器症状、発熱、発疹等が3%に報告されている⁴⁾が、今回の対象症例においては全例に認められなかった。

臨床検査値異常としては GOT, GPT の上昇、好酸球の増加等が7.4%に報告されている⁴⁾が、今回の対象では3例に白血球の軽度の減少が投与中に認められた。しかし、このうち2例では3日後の再検査では正常値へ復しており、本剤との関係は明かでなかった。また1例では投与後に再検査を行い得なかった。

以上の結果から BRL 28500 は口腔外科領域感染症の治療にあたって有効な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) SPRATT, B. G., et al.: Binding of thienamycin and clavulanic acid to the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* K-12. *Antimicrob. Agents Chemother.* 12: 406~409, 1977
- 2) PAISLEY, J. W., et al.: Combined activity of clavulanic acid and ticarcillin against ticarcillin-resistant, gram-negative bacilli. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 224~227, 1978
- 3) 高井 宏, 他: 歯性感染症に対する抗生物質の効果判定基準について。歯薬療法 1: 122~160, 1982
- 4) BRL 28500, 第2回研究会記録集, 62 頁

CLINICAL EVALUATION OF BRL 28500 IN ORAL AND MAXILLOFACIAL INFECTIONS

HIROSHI YOSHIDA, KEN-ICHI SAITOH, TAKAYUKI TATENO,
HIROMICHI AKIZUKI, KOHSUKE OHNO and KEN-ICHI MICHII
First Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
School of Dentistry, Showa University

BRL 28500, ticarcillin (TIPC) combined with clavulanic acid (CVA), was administered to 10 patients with oral and maxillofacial infections, and following results were obtained.

1) BRL 28500 exhibited clinically favorable effects in both an objective numerical rating of clinical symptoms (excellent 10%, good 80%, and poor 10%) and an attending doctor's evaluation (excellent 10%, good 60%, fair 20% and poor 10%).

2) MICs of BRL 28500 against 16 clinically isolated strains were similar to those of TIPC, and obviously superior to those of TIPC against *S. epidermidis*.

3) No adverse effects were observed in 10 cases. Slight decrease of leukocyte were revealed in 3 cases.