

耳鼻咽喉科領域における Bacampicillin に関する基礎的、臨床的研究

岩沢武彦

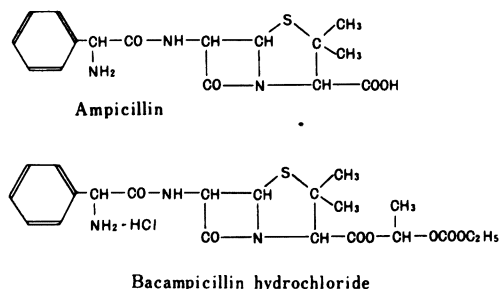
札幌通信病院耳鼻咽喉科

緒 言

近年、半合成 penicillin 剤の研究は、その大部分が Ampicillin の側鎖転換により化学的合成による誘導体が数多く開発され、グラム陽性、陰性菌に対して強い抗菌力を有するものや、とくにグラム陰性桿菌のうちでも *Pseudomonas aeruginosa* に有効な合成 penicillin 剤の開発がめだつようになった。さらに経口投与で腸管からの吸収が良好で従来の Ampicillin の倍以上の血中濃度がえられる新規の合成 penicillin 剤が登場してきた。

新抗生物質 Bacampicillin (BAPC) は、スウェーデン、アストラ社で Ampicillin のエステル化合物として経口投与により小腸よりエステル型のまま吸収され、腸管壁の non specific esterase により加水分解されて生体内で Ampicillin として作用する新規の半合成 penicillin 剤として開発された。

Fig. 1 Comparison of chemical structure



BAPC の物理化学的性状は、白色ないしは黄色の粉末であり、その溶解性は水、クロロホルム、エタノールに溶解し、エーテルには難溶であり、酸に安定である。BAPC の化学構造式は、Fig. 1 に示したとおりであり、その分子式は $C_{21}H_{28}ClN_3O_7S$ で表わされ、分子量は501.96と算出されている。

BAPC の安定性はきわめて高く、動物実験で急性および慢性毒性には異常なく、また催奇形性は認められていないという。

著者は、今回新半合成 penicillin 剤 BAPC に関して、試験

管内抗菌力、血中濃度および臓器組織内移行濃度などの基礎的検討を行なうとともに、耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症に対して臨床的応用を行ないすぐれた結果がえられたので、その成績の概要について報告する。

基礎的検討

新半合成 penicillin 剤 BAPC に関して、各種標準菌株に対する BAPC の抗菌スペクトラムと本剤の経口投与後の血中濃度の時間的消長および臓器組織内への移行濃度について検討を加えた。

1. 試験管内抗菌力

(1) 実験方法

BAPC の試験管内抗菌力測定は、日本化学療法学会 MIC 小委員会の指示基準による寒天平板希釈法で試験菌の発育阻止濃度 minimal inhibitory concentration (MIC) を測定した。抗菌力試験の培地は、heart infusion agar (栄研) を使用した。培地接種試験菌は、tryptone soy broth (栄研) で37℃、18時間増菌培養し、その培養液をグラム陽性菌では 10^8 cells/ml、グラム陰性菌では 10^6 cells/ml を前記培地に画線塗抹を行ない、さらに37℃、24時間孵卵器内で培養後、培地上の菌集落発生の有無を肉眼的観察により判定し、その接種菌の MIC 値を調べた。BAPC を初めとする被検薬剤は、最高濃度を $100 \mu\text{g/ml}$ とし、以下順次2倍階段希釈により最低希釈濃度を $0.2 \mu\text{g/ml}$ とした薬剤の希釈系列を作製した。BAPC の抗菌力の比較抗生物質は、Ampicillin (ABPC)、Talampicillin などの合成 penicillin 剤について抗菌力を比較検討した。なお、抗菌力試験の被検菌は、各研究機関から分与をうけた標準菌19株について MIC を測定した。

(2) 実験成績

各標準菌株の抗菌力試験の成績は、前記の実験方法にしたがい MIC を測定した結果、Table 1 に示したとおり、グラム陽性球菌の *Staphylococcus aureus* および *Streptococcus pyogenes* group などはずべて $0.1 \mu\text{g/}$

Table 1 Antibacterial spectrum of penicillins

Test strains	MIC($\mu\text{g/ml}$)		
	BAPC	TAPC	ABPC
<i>Staphylococcus aureus</i> FAD 209 P JC-1	0.1	0.1	0.05
" Terashima	0.1	0.2	0.1
" Newman	0.1	0.2	
" Smith	0.1	0.2	0.1
<i>Streptococcus pyogenes</i> Type II	0.1	0.2	0.4
" S-8	0.1		
" Cook	0.1	0.2	
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219	0.4	0.4	0.1
" ATCC 6633	0.4	0.4	
<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001	<0.05	0.05	0.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ST-101	> 100	3.13	3.13
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> PW-8	1.56	0.78	1.56
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	3.13	12.5	12.5
<i>Proteus vulgaris</i> IAM-1025	6.25	100	25
" OX-19	12.5		25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC-10490	> 100	> 100	> 100
" IAM-1007	> 100	> 100	> 100
<i>Shigella flexneri</i> 2a	1.56	1.56	
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.39	1.56	

Table 2 Serum concentration of Ampicillin after oral administration of Bacampicillin in normal adults (250mg, p.o.)..... cross over

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration($\mu\text{g/ml}$)				
					1/2hr.	1hr.	2hrs.	4hrs.	6hrs.
1	S. T.	20	M.	58.5	4.6	5.2	3.6	1.6	0.8
2	K. O.	35	M.	62	2.8	4.6	2.8	1.3	0.4
3	S. M.	18	M.	60	3.6	6.8	3.2	1.4	0.6
Average					3.7	5.5	3.2	1.4	0.6

mlのきわめて低い MIC で菌の発育阻止が可能であり、*Bacillus subtilis* は $0.4\mu\text{g/ml}$ 、*Sarcina lutea* は $<0.05\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。

また、*Klebsiella pneumoniae* および *Pseudomonas aeruginosa* は、 $100\mu\text{g/ml}$ で菌の発育阻止は不可能であった。*Corynebacterium diphtheriae*、*Escherichia coli* および *Proteus vulgaris* など、 $1.56\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ の範囲内の MIC で菌の発育を阻止しえた。BAPC の抗菌スペクトラムは、比較抗生物質の Talampicillin および Ampicillin とほとんど類似していた。

2. 血中濃度

(1) 実験方法

BAPC の血中濃度の測定方法は、健康成人（肝、腎機能正常）3 例に cross over で早朝空腹時に BAPC 250 mg (ABPC 力価) および 500 mg を経口投与を行ない、

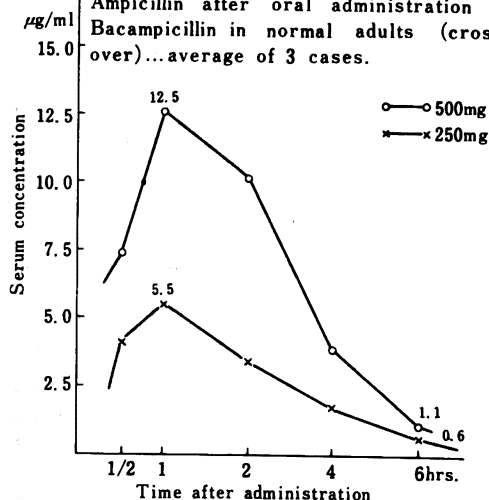
血中濃度の時間的推移を生物学的検定法で検討した。すなわち、BAPC 250mg および 500mg 経口投与後、30分、1時間、2時間、4時間および6時間ごとに肘静脈から経時的に採血を行なった。この分離血清について、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とした mycin assay agar を double layer とした薄層カップ法により BAPC の血中活性値を測定した。また、Ampicillin の標準曲線は、本剤の標準品を phosphate buffer (pH 7.0) で希釈し、 $100\mu\text{g/ml}$ を最高薬剤濃度として以下順次 2 倍階段希釈を行ない、Ampicillin の各濃度の菌発育阻止帯長を計測し標準曲線を作製した。

BAPC の血中濃度の比較薬剤は、Ampicillin、Amoxycillin および Talampicillin などの合成 penicillin 4 剤を 500mg 経口投与後、30分から6時間にわたり血中濃度を測定し、その時間的消長を比較検討した。

(2) 実験成績

BAPC 250mg 経口投与後の血中濃度の時間的推移は、前記の実験方法にしたがい測定した結果、Table 2 および Fig. 2 に示したとおり、3 例平均値が経口投与30分後に $3.7\mu\text{g/ml}$ の血中活性値を測定し、1時間後に $5.5\mu\text{g/ml}$ と血中濃度の最高値に達した。BAPC 投与2時間後には $3.2\mu\text{g/ml}$ と消失傾向がみられ始め、4時間後には

Fig. 2 Comparison of serum concentration of Ampicillin after oral administration of Bacampicillin in normal adults (cross over)... average of 3 cases.



1.4 μ g/ml と低くなり、投与6時間後には0.6 μ g/ml と減少した。

BAPC 500mg 経口投与後の血中濃度は、Table 3 および Fig. 2 に示したとおり、3 例平均値が経口投与30分後に7.4 μ g/ml と上昇し始め、1時間後に12.5 μ g/ml と血中濃度の急上昇がみられ最高値に達した。BAPC 投

Table 3 Serum concentration of Ampicillin after oral administration of Bacampicillin in normal adults (500mg, p.o.)cross over

No. Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration (μ g/ml)				
				1/2hr.	1hr.	2hrs.	4hrs.	6hrs.
1 S.T.	20	M.	58.5	8	14.6	12	5	1.6
2 K.O.	35	M.	62	6.8	12	10	3.4	0.95
3 S.M.	18	M.	60	7.4	10.8	8	2.5	0.9
Average				7.4	12.5	10	3.6	1.1

Table 4 Serum concentration of Ampicillin in normal adults (500mg, p.o.)

No. Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration (μ g/ml)				
				1/2hr.	1hr.	2hrs.	4hrs.	6hrs.
1 K.O.	35	M.	52	0.9	1.9	3.1	1.4	0.1
2 Y.K.	55	M.	53.5	0.3	3.1	3.3	1.3	0.2
3 S.K.	58	M.	50.7	0.9	2.4	3.6	0.8	0.1
Average				0.7	2.5	3.3	1.2	0.1

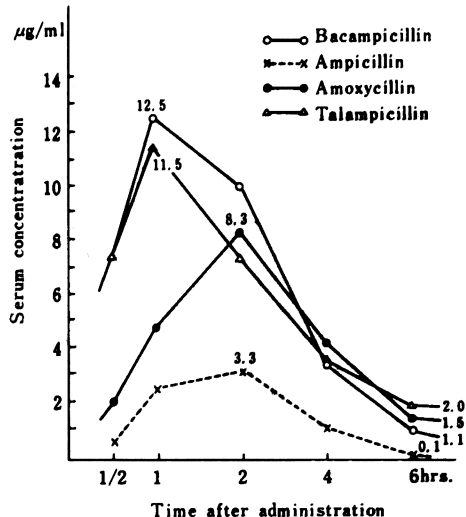
Table 5 Serum concentration of Amoxycillin in normal adults (500mg, p.o.)

No. Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration (μ g/ml)				
				1/2hr.	1hr.	2hrs.	4hrs.	6hrs.
1 M.M.	32	M.	64	2.0	4.0	10.0	4.5	1.0
2 H.N.	48	M.	58	2.4	6.0	8.0	3.5	2.0
3 T.K.	24	M.	62	1.6	4.5	7.0	4.5	1.4
Average				2.0	4.8	8.3	4.2	1.5

Table 6 Serum concentration of Ampicillin after oral administration of Talampicillin in normal adults (500mg, p.o.)

No. Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration (μ g/ml)				
				1/2hr.	1hr.	2hrs.	4hrs.	6hrs.
1 K.Y.	25	M.	65	7.0	12.8	8.0	4.2	2.2
2 U.M.	33	M.	68	6.3	10.2	7.6	3.8	2.0
3 J.T.	27	F.	41	8.8	11.5	6.4	3.2	1.8
Average				7.4	11.5	7.3	3.7	2.0

Fig. 3 Comparison of serum level of Bacampicillin* with that of Ampicillin, Amoxycillin and Talampicillin* in normal adults (500mg, p.o.)the average of 3 cases.



* Antibacterial activity was measured as ampicillin

与2時間後には10 μ g/ml と減少し始め、4時間後には3.6 μ g/ml の活性値を測定し、投与6時間後には1.1 μ g/ml となった。

BAPC 250mg および 500mg 経口投与後の血中濃度の比較では、Fig. 2 に示したとおり、両者間にほぼ dose response が認められた。

BAPC と Ampicillin, Amoxycillin および Talampicillin との血中濃度は、Table 4, 5, 6 および Fig. 3 に示したとおり、各薬剤の peak 値は BAPC が経口投与1時間後で12.5 μ g/ml と最も高く、ついで Talampicillin が投与1時間後で11.5 μ g/ml と高かった。また、Amoxycillin は、投与2時間後に8.3 μ g/ml と peak になり、Ampicillin の投与2時間後の3.3 μ g/ml の peak 値よりそれぞれ3倍前後の高い血中活性がえられ、その血中からの時間的消失傾向は類似していた。

3. 臓器組織内濃度

(1) 実験成績

BAPC の臓器組織内濃度の測定方法は、本剤 500mg 経口投与1時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃2例、咽頭扁桃1例および上顎洞粘膜4例の切除組織片の各1gを磨砕乳化させた。この組織乳化液は、phosphate buffer (pH7.0) で5倍希釈を行ない、氷庫保存により18時間浸漬させ、その遠沈上清液を前述の血中濃度測定の場合に準じ、薄層カッパ法により BAPC の組織内活性値を測定した。

(2) 実験成績

Table 7 Comparison of concentration of Ampicillin in serum with that in tissues
(one hour after a single oral administration of Bacampicillin 500mg)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissues removed	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue level ($\mu\text{g/g}$)
1	K. K.	6	F.	18	Palatine tonsilla (R)	14	1.6
2	K. K.	"	"	"	" (L)	14	1.6
3	K. M.	14	F.	45	" (R)	12	1.3
4	K. M.	"	"	"	" (L)	12	1.3
Average						13	1.5
1	K. K.	6	F.	18	Pharyngeal tonsilla	14	1.4
1	T. S.	39	M.	70.5	Mucous membrane of maxillary sinusitis	12.6	1.2
2	T. S.	"	"	"	"	12.6	1.6
3	M. H.	29	M.	68	"	12	1.6
4	E. M.	47	M.	67.5	"	14	1.3
Average						12.8	1.5

BAPC 500mg 経口投与後の臓器組織内濃度は、前記の実験方法にしたがい測定した結果、Table 7 に示したとおり、ヒト口蓋扁桃 4 例平均の組織内活性値は $1.5\mu\text{g/g}$ の測定値がえられ、そのさいの血清濃度は $13\mu\text{g/ml}$ となった。咽頭扁桃 1 例の組織内濃度は $1.4\mu\text{g/g}$ の移行値を示し、その時点における血清濃度は $14\mu\text{g/ml}$ を測定した。また、上顎洞粘膜 4 例の組織内濃度は、 $1.5\mu\text{g/g}$ の活性値がえられ、同時点の血清濃度は $12.8\mu\text{g/ml}$ となった。

臨床的検討

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症に対して新半合成 penicillin 剤 BAPC を臨床的に応用し、その治療成績を検討した。

1. 使用対象および方法

耳鼻咽喉科領域における急性感染症、すなわち Table 8 に示したとおり、急性化膿性中耳炎 4 例、耳・鼻・鼻 10 例、急性腺窩性扁桃炎 13 例および急性耳下腺炎 3 例、総計 30 例（男 16 例、女 14 例）を BAPC 療法の使用対象とした。

Table 8 Diseases treated with Bacampicillin

Diagnosis	Sex		
	Male	Femal	Total
Acute purulent otitis media	1	3	4
Furuncle of the ear and nose	6	4	10
Acute lacunar tonsillitis	7	6	13
Acute parotitis	2	1	3
Total	16	14	30cases

BAPC の投与方法は、通常成人の場合、1 日 1,000～1,500mg を 3～4 回分服投与を行ない、小児の場合には 1 日 500～750mg を 2～3 回分服させ治療効果を検討した。

なお、本剤の治療効果を検討する関係上、他の化学療法剤の併用はいっさい行なわなかった。

2. 治療効果の判定基準

BAPC の経口投与による治療効果の判定基準は、いちおう便宜的に著効、有効、やや有効および無効の 4 段階に治療効果を区分判定した。すなわち、BAPC 経口投与 5 日以内に全身状態回復し、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛、排膿などが消失治癒したものを著効 excellent (卅)、同様状態が 10 日以内に消退治癒したものを有効 good (卅)、BAPC 経口投与 10 日以上治療に日数を要したものをやや有効 fair (+)、BAPC 投与開始後まったく症状の改善治癒の傾向の認められなかったものを無効 poor (一) と判定した。

なお、BAPC 投与症例の感染病巣から病原菌の分離同定を行ない、その分離菌について MIC を測定し、BAPC の治療効果を検討する参考資料とした。

3. 治療成績

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症 30 例に対して新半合成 penicillin 剤 BAPC の経口投与を行ない臨床治療効果を検討した成績は、Table 9 および 10 に示したとおりであるが、以下各疾患について BAPC 投与の治療効果について詳述する。

(1) 急性化膿性中耳炎

BAPC を本疾患 4 例に対して、BAPC 1 日 500～1,000mg を 2～4 回分服させ 7～12 日間投与した結果、Table

Table 9 Therapeutic results of Bacampicillin (No. 1)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)				
1	Y. O.	19	F.	Acute purulent otitis media	<i>Staph. aureus</i>	0.39	1,000	7	7	3	7	—	+
2	Y. M.	9	F.	"	"	0.2	750	7	5.25	3	7	—	+
3	M. U.	6	M.	"	"	1.56	500	12	6	3	12	—	+
4	H. N.	6	F.	"	"	0.39	750	7	5.25	3	7	—	+
5	M. U.	9	F.	Furuncle of the ear	"	0.39	750	6	4.5	3	6	—	+
6	J. N.	8	M.	"	"	0.39	750	8	6	3	8	—	+
7	K. T.	7	M.	"	"	0.39	750	4	3	2	4	—	+
8	N. G.	14	F.	"	"	1.56	1,000	7	7	3	7	—	+
9	T. Y.	6	M.	"	No culture		750	5	3.75	3	5	—	+
10	M. I.	47	M.	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Acinet. anitratus</i>	0.78	1,500	14	21	5	14	—	+
11	H. I.	47	M.	"	<i>Corynebacterium</i>	12.5	1,500	14	21	4	14	—	+
12	M. O.	53	F.	Furuncle of the nose	<i>Staph. aureus</i>	0.2	1,000	4	4	2	4	—	+
13	U. O.	31	F.	"	<i>Strept. pyogenes</i>	0.78	1,000	3	3	3	8	—	+
14	Y. N.	34	M.	"	No culture		1,500	7	10.5	3	7	—	+
15	H. N.	14	M.	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i>	0.2	1,000	6	6	3	6	—	+

Table 10 Therapeutic results of Bacampicillin (No. 2)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)				
16	M. H.	30	M.	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. pyogenes</i>	0.78	1,000	6	6	3	6	—	+
17	T. M.	6	M.	"	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Staph. aureus</i>	0.78 0.39	750	7	5.25	3	7	—	+
18	A. N.	34	M.	"	"	1.56 0.39	1,000	6	6	3	6	—	+
19	U. O.	58	F.	"	"	0.78 0.78	1,000	7	7	3	7	—	+
20	N. M.	32	F.	"	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	0.39	1,500	4	6	2	4	—	+
21	U. M.	52	M.	"	"	0.2	1,000	4	4	2	4	—	+
22	H. T.	28	F.	"	"	0.2	1,000	4	4	2	4	—	+
23	H. M.	32	F.	"	"	0.78	1,000	5	5	3	5	—	+
24	T. K.	8	M.	"	"	1.56	750	7	5.25	3	7	—	+
25	M. S.	42	F.	"	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>	0.2	1,500	4	6	2	4	—	+
26	H. T.	28	F.	"	"	0.39	1,000	4	4	2	4	—	+
27	U. M.	52	M.	"	<i>Strept. pyogenes</i> <i>Kleb. pneumoniae</i>	0.39 >100	1,000	4	4	2	4	—	+
28	K. M.	3	M.	Acute parotitis	No culture		1,000	6	6	3	6	—	+
29	S. M.	7	M.	"	"		750	7	5.25	3	7	—	+
30	R. S.	9	F.	"	"		750	7	5.25	3	7	—	+

9に示したとおり、耳痛、耳内閉塞感、耳漏、鼓膜膨隆などの主要病変は3日で軽快消失した。また、耳鳴、難聴、鼓膜穿孔、発赤などは7～12日間、平均8日で消退治癒した。4症例の耳漏中からの分離菌は、各症例とも *Staphylococcus aureus* を分離同定し、その MIC は $0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の範囲内であった。本症に対する BAPC の治療効果は、いずれも臨床的に有効であった。

(2) 耳・鼻病

BAPC を本疾患10例に対して、BAPC 1日750～1,500 mg を3～4回分服させた結果、Table 9に示したとおり、BAPC 投与後、発熱、局所の疼痛、排膿、菌培養陰性化などは2～3日、平均3日で軽快消失をみた。また、局所の発赤、腫脹などは4～14日、平均7日で消退治癒した。9例の耳漏中から *Staphylococcus aureus* 5株、*Staphylococcus aureus* + *Acinetobacter anitratus* 1例、*Corynebacterium* 1株、*Streptococcus pyogenes* 1株および非培養2例であった。分離菌の *Staphylococcus aureus* の MIC は、 $0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、*Corynebacterium* は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、*Streptococcus pyogenes* は $0.78 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。

本症に対する BAPC の治療効果は、著効3例、有効5例およびやや有効2例となった。

(3) 急性腺窩性扁桃炎

本疾患13例に対して、BAPC 1日750～1,500mg を3～4回分服させた結果、Table 9, 10に示したとおり、BAPC 投与後、発熱、全身倦怠感、咽頭痛、燕下痛、扁桃腺栓子などの主要病変は2～3日、平均3日で軽快消失し、また全身状態回復、扁桃の発赤、浮腫、腫脹などは4～7日、平均5日で消退治癒した。

扁桃の膿栓子から *Streptococcus pyogenes* 2株、*Streptococcus pyogenes* + *Staphylococcus aureus* 3例、*Streptococcus pyogenes* + *Neisseria* 3例、*Streptococcus pyogenes* + *Haemophilus* 2例、*Streptococcus pyogenes* + *Klebsiella pneumoniae* 1例であった。*Staphylococcus aureus* の MIC は $0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ 、*Streptococcus pyogenes* は $0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、*Klebsiella pneumoniae* は $100 \mu\text{g/ml}$ であった。

(4) 急性耳下腺炎

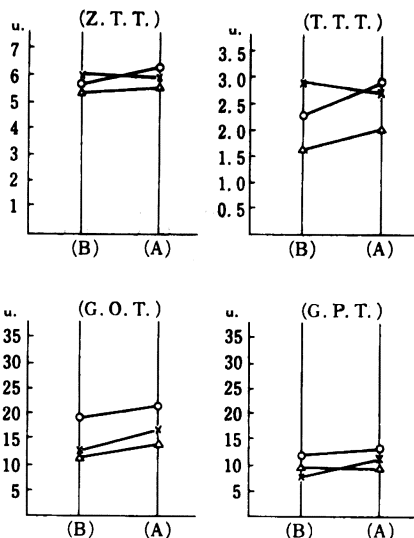
本疾患3例に対して、BAPC 1日750mg を3回分服させた結果、Table 10に示したとおり、BAPC 投与後、発熱、耳痛、耳介下部の熱感、腫脹などは3日で軽快消失し、耳介下部の疼痛、発熱などは6～7日、平均7日で消退治癒した。

本症に対する BAPC の治療効果は、3例とも有効であった。

4. 副作用

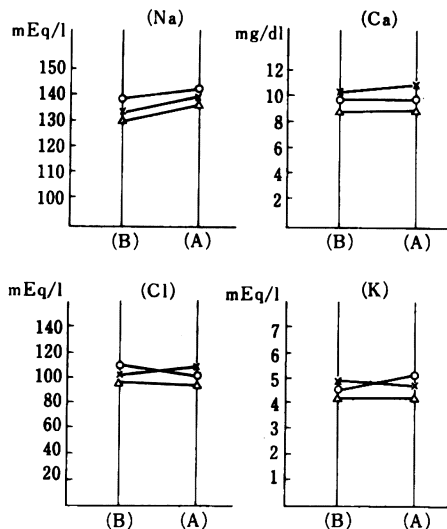
耳鼻咽喉科領域における急性感染症30例に対して、BAPC を1日500～1,500mg を4～14日間にわたり経口投与を行なったが、臨床的に副作用と考えられる症状の

Fig. 4 Influence of Bacampicillin on liver function



* ○ M. H. 1,000mg×6days (B) before administration
 × H. T. 1,000mg×4days (A) after administration
 △ A. N. 1,000mg×6days

Fig. 5 Influence of Bacampicillin on serum electrolytes level



* ○ M. H. 1,000mg×6days (B) Before administration
 × H. T. 1,000mg×4days (A) After administration
 △ A. N. 1,000mg×6days

Fig. 6 Audiogram of N. A. 34y, M. No. 1

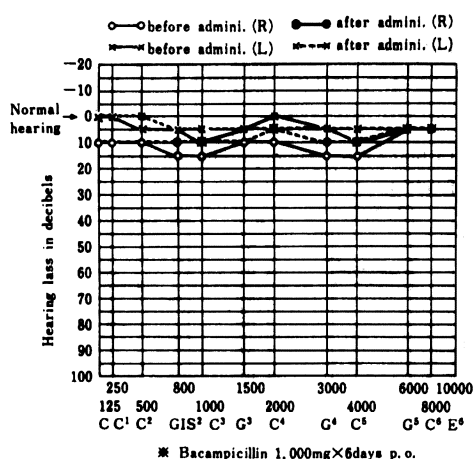


Table 11 Efficacy of Bacampicillin by the diseases

Efficacy Diagnosis	Excellent (#)	Good (+)	Fair (+)	Poor (-)	Total
Acute purulent otitis media		4			4
Furuncle of the ear and nose	3	5	2		10
Acute lacunar tonsillitis	7	6			13
Acute parotitis		3			3
Total	10	18	2		30 cases
	28 cases 93%				

発現は認められなかった。

なお、BAPC 1日1,000mg を4～6日間の経口投与前後の肝機能 (T.T.T., Z.T.T., G.O.T., G.P.T.) (Fig. 4), 血清電解質 (Na, Ca, Cl, K) (Fig. 5) および聴力検査成績 (Fig. 6, Fig. 7) の比較では、とくに病的数値の変動は認められなかった。

以上、耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症30例に対して、BAPCの経口投与を行ない臨床効果を検討した結果、その疾患別ならびに病巣分離菌別の治療効果は、Table 11, 12に示したとおり、著効10例、有効18例およびやや有効2例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると28例93%の好成績をおさめえた。

疾患別治療効果は、Table 11に示したとおり、とくに耳・鼻・喉および急性腺窩性扁桃炎などに著効例が認められた。また、分離菌別治療効果は、Table 12に示したとおり、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* などの分離例に有効例が多くみられた。

なお、BAPCの臨床治療効果と病巣分離菌のMIC値

Fig. 7 Audiogram of M. H. 30y, M. No. 2

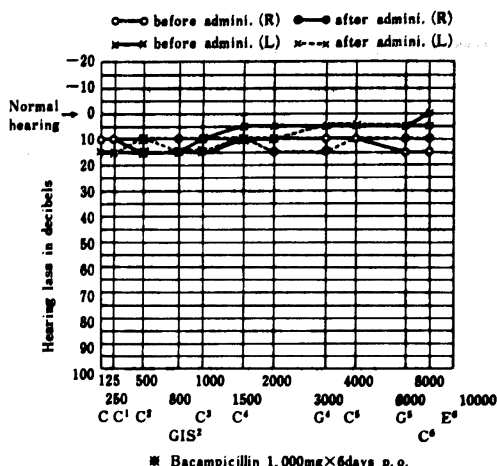


Table 12 Efficacy of Bacampicillin by the disease

Efficacy Diagnosis	Excellent (#)	Good (+)	Fair (+)	Poor (-)	Total
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	7			9
<i>Staphylococcus aureus</i>		3			3
<i>Streptococcus pyogenes</i>		3			3
<i>Staphylococcus aureus</i>			1		1
<i>Acinetobacter anitratus</i>					1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2				2
<i>Haemophilus</i>					2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4	1			5
<i>Neisseria</i>					1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1				1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>					1
<i>Corynebacterium</i>			1		1
No culture	1	4			5
Total	10	18	2		30cases

の相関は、Fig. 8に示したとおり、両者間にはほぼ相関関係が認められ一致していた。

総括ならびに考按

最近、半合成 penicillin 剤の研究発展は、6-aminopenicillanic acid (6-APA) を母核とする Ampicillin を中心として化学的に誘導合成された新規のすぐれた penicillin 剤が感染症治療に相ついで出現してきた。

とくに、broad spectrum の半合成 penicillin 剤は、*Pseudomonas aeruginosa* を含めたグラム陰性桿菌に抗菌作用を有する従来の Carbenicillin あるいは Sulbenicillin などに加えて、さらに抗菌作用の強力な Piperacillin (T-1220), PC-904, Mezlocillin (BAY f 1353) などが矢つぎばやに開発されて注目を浴びている。

Fig. 8 Interrelation between MIC and the clinical response of Bacampicillin

Clinical response	MIC	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
	Excellent ($\equiv$)	○ × ×	○ × ×	×							△
	Good ($\equiv$)	○	○ ○ ○ ○	× × × ×	○ ×						
	Fair ($+$)			○				●			
	Poor ($-$)										

※ ○ *Staphylococcus aureus* 13 strains
 × *Streptococcus pyogenes* 14 strains
 △ *Klebsiella pneumoniae* 1 strain
 ● *Corynebacterium* 1 strain

他方、抗菌スペクトラムは、Ampicillin とほとんど類似しているが、経口投与により Ampicillin の数倍の血中濃度がえられるという Amoxycillin, Talampicillin などが登場しており、臨床的に投与量が Ampicillin の半量程度ですむので副作用の発生も軽減される利点もあるとされている。

新半合成 penicillin 剤 BAPC は、前述したとおり、エステル型結合により腸管からの吸収がきわめて良好であり、腸管壁の non specific esterase の作用により加水分解され生体内で Ampicillin として抗菌作用を発揮するという新規の penicillin 剤として開発され、その臨床治療効果が期待されている。

BAPC の試験管内抗菌力は、寒天平板希釈法で *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* などのグラム陽性球菌群が $0.1\mu\text{g/ml}$ のきわめて低濃度の MIC で感受性は良好であった。また、*Corynebacterium diphtheria*, *Escherichia coli* および *Proteus vulgaris* などは、 $1.56\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ の範囲内の MIC で菌の発育阻止は可能であり、BAPC はこれら病原菌にも抗菌作用は十分期待しえるものと思われる。しかし、BAPC は、*Klebsiella pneumoniae* および *Pseudomonas aeruginosa* などに対しては $100\mu\text{g/ml}$ で菌の発育阻止は不可能であり、感受性はまったく有さないようである。

BAPC の血中濃度の時間的消長に関しては、自験例で薄層カップ法により BAPC 250mg 経口投与30分後に $3.7\mu\text{g/ml}$ となり、投与1時間後に $5.5\mu\text{g/ml}$ と血中濃度の peak に達し、2時間後に $3.2\mu\text{g/ml}$ と消失し始め、

投与6時間後に $0.6\mu\text{g/ml}$ と減少した。また、BAPC 500mg 経口投与後の血中濃度は、30分後に $7.4\mu\text{g/ml}$ と高くなり、投与1時間後に $12.5\mu\text{g/ml}$ と上昇し peak に達したが、2時間後に $10\mu\text{g/ml}$ と消失傾向がみられ、投与6時間後にも $1.1\mu\text{g/ml}$ といぜん有効血中濃度を測定しえた。なお、BAPC 250mg と 500mg 投与後の血中濃度の比較では、両者間にほぼ dose response が認められている。

BAPC と Ampicillin 500mg 経口投与後の血中濃度の比較では、BAPC が Ampicillin より1時間速く peak に達し、しかも peak 値は3倍強の高値を示し、BAPC の腸管からの吸収性がきわめてすぐ

れていたことは注目に値する。さらに、BAPC と同系の Amoxycillin, Talampicillin 500mg 経口投与後の血中濃度の比較では、BAPC の peak 値が投与1時間後でもっとも高く、ついで Talampicillin が1時間後に $11.5\mu\text{g/ml}$ となり、Amoxycillin が2時間後に $8.3\mu\text{g/ml}$ の順で BAPC が血中活性値が高く、投与6時間後でもなお十分有効血中濃度の維持が可能のようである。

BAPC の臓器組織内移行に関しては、動物実験で腎がもっとも高く、ついで肝、肺の順に移行するといわれている。BAPC 500mg 経口投与1時間後のヒト口蓋扁桃では、 $1.5\mu\text{g/g}$ (血清濃度 $14\mu\text{g/ml}$) の組織内活性値がえられ、咽頭扁桃は $1.4\mu\text{g/g}$ (血清濃度 $14\mu\text{g/ml}$) の移行がみられ、また上顎洞粘膜には $1.5\mu\text{g/g}$ (血清濃度 $12.8\mu\text{g/ml}$) の組織内移行値を測定し、各臓器組織内に有効薬用量の活性型 Ampicillin が移行するように思われた。経口投与後の BAPC の生体内でのとりこみは、腸管から速かに吸収され、高い有効血中濃度を維持させるとともに、各感染臓器組織内に病原菌を撲滅しえる MIC 量を十分上回る活性型 Ampicillin が到達させうることがもつものぞましいといえる。

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症30例に対して BAPC の経口投与を行ない臨床治療効果を検討した結果、著効10例、有効18例およびやや有効2例となり、BAPC の有効率は著効、有効例を合算すると28例93%の好成績がえられたことは臨床応用での BAPC の有用性を実証しえる数値と思われる。

BAPC 投与後の主要病変は、有効例でほとんど3日程

度で軽快消失する症例が多く、しかも1週間以内に自覚的所見が消退し、比較的短時日のうちに治癒させた。また、BAPC 投与例では、耳・鼻・咽および急性腺窩性扁桃炎などに著効例が多く、感染病巣から *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* などの分離例に有効例が多かったことも特徴的といえる。なお、BAPC 投与例の臨床効果と病巣分離菌の MIC 値とは、両者間にはほぼ相関関係が成立し BAPC の臨床治療効果を裏づけしえた。

新半合成 penicillin 剤 BAPC の副作用については、BAPC の臨床応用にさいして、とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく認められなかったが、本剤が penicillin 剤であるのでとうぜん抗原性を有する関係上、アレルギー性反応の発現には十分注意して使用すべきであることはいうまでもない。

結 論

新半合成 penicillin 剤 BAPC に関して、耳鼻咽喉科領域において基礎的ならびに臨床的検討を行なった結果、つぎのような結論がえられた。

1. 試験管内抗菌力

標準菌19株に対する BAPC の抗菌力は、寒天平板希釈法で *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* などは $0.1\mu\text{g/ml}$, *Corynebacterium diphtheria*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* などは $1.56\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ の範囲内の MIC であったが、*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* などは $100\mu\text{g/ml}$ で菌の発育阻止は不可能であった。

2. 血中濃度

BAPC 500mg 経口投与後の血中濃度は、薄層カップ法で30分後に $7.4\mu\text{g/ml}$ 、投与1時間後に $12.5\mu\text{g/ml}$ と

peak に達し、2時間後に $10\mu\text{g/ml}$ と消失し始め、投与6時間後に $1.1\mu\text{g/ml}$ となった。BAPC の血中活性値は、Ampicillin の3倍強であり、Amoxycillin, Talampicillin より高かった。

3. 臓器組織内濃度

BAPC 500mg 経口投与1時間後に摘出したヒト口蓋扁桃には、 $1.5\mu\text{g/g}$ (血清濃度 $13\mu\text{g/ml}$)、咽頭扁桃には $1.4\mu\text{g/g}$ (血清濃度 $14\mu\text{g/ml}$)、上顎洞粘膜は、 $1.5\mu\text{g/g}$ (血清濃度 $12.8\mu\text{g/ml}$) の組織内活性値を測定した。

4. 臨床治療効果

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症30例に対して BAPC の経口投与により臨床効果を検討した結果、著効10例、有効18例およびやや有効2例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると28例93%の好成績がえられ、とくに臨床的に副作用の発現は認められなかった。

参 考 文 献

- 1) 第25回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム Bacampicillin. 1977
- 2) 岩沢武彦: Aminobenzyl penicillin anhydrous type に関する研究、第一編 血中濃度、尿中排泄ならびに組織内移行についての検討。耳鼻咽喉科臨床 63: 825~833, 1970
- 3) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における Amoxycillin にかんする基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 21: 1830~1837, 1973
- 4) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における Talampicillin に関する基礎的ならびに臨床的研究。感染症学雑誌 49: 627~642, 1975

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BACAMPICILLIN IN THE OTORHINOLARYNGOLOGIC FIELD

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

Fundamental and clinical investigation with bacampicillin, a new ampicillin derivative, were performed with the results which may lead to the following conclusion.

- 1) *In vitro* antibacterial activity: The minimal inhibitory concentration of bacampicillin was tested by an agar plate dilution method. The antibacterial activity of standard strains was inhibited at very low concentration, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ in the *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* group of the gram positive bacteria. As for the antibacterial activity of bacampicillin against gram negative bacteria, the MIC stood at 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ against *Esc. coli* and *Proteus vulgaris*.
On comparison of bacampicillin and two other drugs of the penicillins group against gram positive or negative bacteria, bacampicillin showed MIC equal to or less than that of ampicillin and talampicillin.
- 2) Blood concentration: The cup method would be recommended to measure bacampicillin in blood concentration. Mycin assay agar is employed there at pH 7.2 using *Bacillus subtilis* ATCC 6633 strain as a test organism. The blood concentration of bacampicillin in healthy adults who were given 500 mg by oral administration reached peak level of 12.5 $\mu\text{g/ml}$ on the average one hour after oral administration. Even after six hours clinically effective serum concentration of 1.1 $\mu\text{g/ml}$ was still demonstrable.
- 3) Tissue concentration: Bacampicillin activity was demonstrated at the concentration of 1.4 to 1.5 $\mu\text{g/g}$ in tissues of human palatine tonsilla, pharyngeal tonsilla and maxillary mucous membrane after one hour of oral administration of 500 mg. At the same time, the serum concentration of bacampicillin was 13 to 12.8 $\mu\text{g/ml}$.
- 4) Results of clinical treatment: Bacampicillin was orally administered to 30 cases of representative infections in the otorhinolaryngologic field, and it was excellent in 10 cases, good in 18 cases and fair in 2 cases. When the cases in which it was excellent and good were considered together, the ratio of effectiveness was 93 per cent. No side effect was observed in these 30 cases.