

Bacampicillin による耳鼻咽喉感染症の臨床的検討

三辺武右衛門・吉浜博太・上田良穂

関東通信病院耳鼻咽喉科

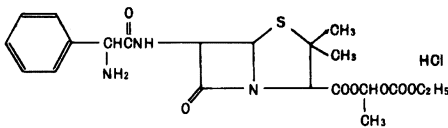
徐慶一郎・稲福盛栄

関東通信病院微生物検査科

Bacampicillin (BAPC と略す)はスウェーデン・アストラ社により開発された Ampicillin (ABPC) のエステル化合物である。白色ないし黄色の粉末で、水、クロロホルムおよびエタノールに溶け、酸に安定で脂溶性が高く、その化学構造は Fig. 1 のようである。本剤を内服すると、小腸よりエステル型のままよく吸収され、直ちに腸管の nonspecific esterase により加水分解され ABPC となり、体内では ABPC として抗菌力を発揮する。脂溶性の高いエステル型で吸収されるため、ABPC に比較して血中濃度は 2~3 倍高く、ピークに達する時間も 30 分~1 時間早いと報告されている。

我々は BAPC について若干の基礎的検討を行ない、耳鼻咽喉科感染症の治療に応用してみるべき成績を収めたので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of Bacampicillin

Molecular formula $C_{21}H_{28}ClN_3O_7S$

Molecular weight 501.98

抗菌試験成績

BAPC の黄色ブドウ球菌 209P 株に対する増殖阻止作用。

BAPC 内服後の血清を 10 倍に希釈し、黄色ブドウ球菌 209P 株に対する増殖阻止作用を biophotometer (Jouan) を用いた増殖曲線から検討した。黄色ブドウ球菌の菌量は 10^5 に相当するものを使用した。BAPC 250mg 内服後の 0.5, 1, 2, 3 時間後の血清では、よく菌の増殖を抑制することが観察された (Fig. 2)。

血中濃度

成人において BAPC 内服後の血中濃度を測定した。検定菌には *B. subtilis* ATCC 6633 を使用し薄層カップ法により行なった。250mg, 500mg 内服後の ABPC としての血中濃度のピークは 1 時間後にみられ、これら血中濃度の平均値はそれぞれ 30 分 4.6, 6.3, 1 時間 5.8, 8.5, 2 時間 3.3, 7.7, 4 時間 1.6, 2.7 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 1, 2)。

Fig. 2 Antistaphylococcal activity of BAPC

Y. D. 24yr F

BAPC 250mg(per os)

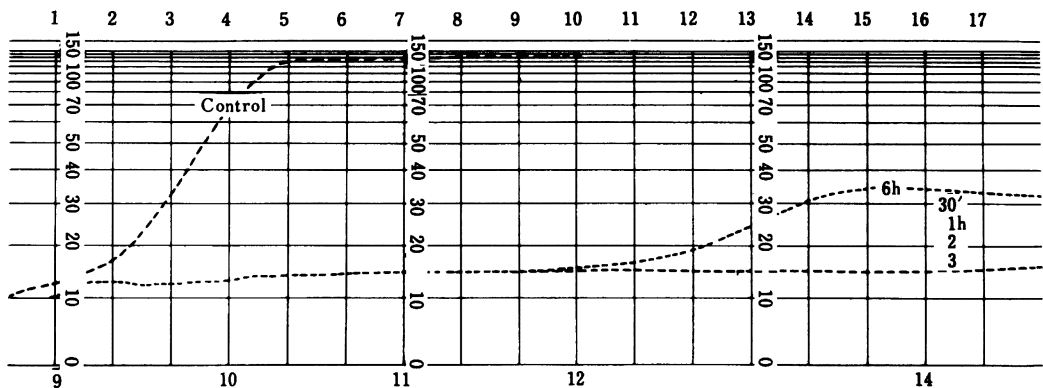


Table 1 Serum levels of ABPC after oral administration of BAPC 250mg

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	$\mu\text{g/ml}$				
				1/2	1	2	4	6hrs
1. M. S.	40	M	60	4.0	5.4	3.6	2.0	0.5
2. K. O.	36	M	62	4.5	5.3	3.8	1.5	0
3. K. N.	28	M	58	5.5	6.8	2.5	1.5	0
Mean				4.6	5.8	3.3	1.6	0.2

Table 2 Serum levels of ABPC after oral administration of BAPC 500mg

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	$\mu\text{g/ml}$				
				1/2	1	2	4	6hrs
1. K. O.	29	M	60	6.6	9.0	6.0	3.0	0
2. I. T.	15	M	57	6.0	8.0	9.5	2.5	0.6
Mean				6.3	8.5	7.7	2.7	0.3

Table 3 Concentration of ABPC in serum and tissues (two hours after oral administration of BAPC)

Tissues removed	Cases	Dosage (mg)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	Tissues level ($\mu\text{g/g}$)
Mucous membrane of maxillary sinusitis	2	500	7.9	0.8
"	2	250	6.1	0.7
Inferior turbinate	5	500	7.6	0.7

Table 4 Therapeutic effects of BAPC in suppurative otitis media

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity			Dosage			Side effect	Effect
					PC	CEX	ABPC	Daily dose (g)	Duration (days)	Total (g)		
1. I. G.	55	M	Acute suppurative o. m.	<i>Diploc.pneum.</i>	+	+	+	1	6	6	-	+
2. Y. T.	50	M	" (1)	<i>Staph. aureus</i>	+	+	+	1	5	5	-	+
3. N. T.	15	M	" (1)	No growth				1	6	6	-	+
4. H. N.	15	M	" (1)	<i>Staph. aureus</i>	+	+	+	1	5	5	-	+
5. I. T.	16	M	" (r)	<i>Micrococcus</i>	+	+	+	1	11	11	-	+

組織濃度

BAPC 内服後2時間後に切開した上顎洞粘膜および下甲介粘膜をエマルジョンしたものをリン酸緩衝液で希釈し、その遠心沈澱物を重層法により組織濃度を測定し、血清濃度と比較した。すなわち BAPC 250mg 内服例2例における上顎洞粘膜濃度の平均値は $0.7 \mu\text{g/g}$ 、血清濃度は $6.7 \mu\text{g/ml}$ であった。500mg内服の2例においては上顎洞粘膜ならびに血清濃度はそれぞれ $0.8 \mu\text{g/g}$ 、 $7.9 \mu\text{g/ml}$ であった。また 500mg 内服5例における下甲介粘膜ならびに血清濃度はそれぞれ $0.7 \mu\text{g/g}$ 、 $7.6 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 3)。

臨床成績

耳鼻咽喉感染症について BAPC の経口投与による治療を行なった。治療対象は昭和51年12月から昭和52年10月にわたる11ヶ月間、関東通信病院耳鼻咽喉科における患者について行なった。

投与方法：成人では多くの症例において1日1gを4回に分割投与し、効果の判定は本剤によって投与6日以内に治癒したものを著効、治癒に6日以上投与を要したものおよび軽快したものを有効、効果のないものを無効として判定した。

1) 化膿性中耳炎における治療成績

化膿性中耳炎15例 (急性症5例、慢性症10例) においては、著効7例、有効5例、無効3例の治療成績であった (Table 4, 5)。特に副作用症状はみられなかった。次に症例を例示する。

症例1 I. G 55才 男 左急性化膿性中耳炎

現病歴 昭和52年1月上旬風邪に継発して左耳痛を訴えて受診した (Fig. 3)。

Table 5 Therapeutic effect of BAPC in chronic suppurative otitis media

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity			Dosage			Side effect	Effect
					PC	CEX	ABPC	Daily dose (g)	Duration (days)	Total (g)		
1. O. Y.	30	M	Chr. suppurat. o. m. (r)	<i>Prot. mirabilis</i>	+	+	+	1	7	7	-	-
2. I. T.	32	M	" (bilat.)	<i>Staph. epiderm.</i>	-	+	-	1	6	6	-	+
3. T. Y.	21	F	" (bilat.)	<i>Staph. aureus</i>	-	+	-	1	8	8	-	-
4. S. S.	64	M	" (l)	No growth				1	6	6	-	+
5. Y. M.	27	M	" (r)	<i>Staph. aureus</i>	+	+	+	1	6	6	-	+
6. K. S.	32	F	" (r)	<i>Staph. aureus</i>	+	+	+	1	6	6	-	+
7. K. S.	53	F	" (l)	<i>Staph. aureus</i>	+	+	+	1	6	6	-	+
8. K. O.	51	F	"	<i>Staph. aureus</i>	+	+	+	1	10	10	-	+
9. M. S.	27	F	" (l)	<i>Prot. mirabilis</i>	+	+	+	1	14	14	-	-
10. M. Z.	27	M	" (r)	<i>Staph. aureus</i>	+	+	+	1	6	6	-	+

Fig. 3 Acute suppurative otitis media (l) I. G. 55yr. M

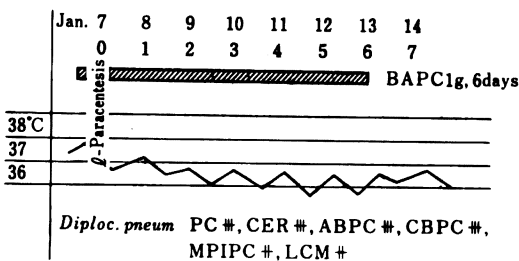
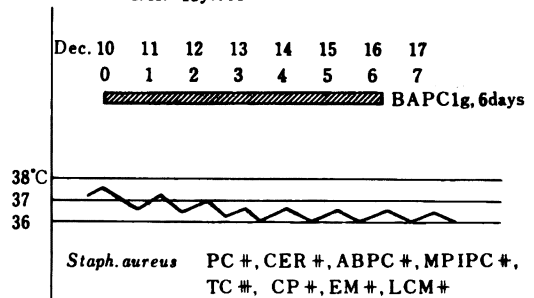


Fig. 4 Acute paranasal sinusitis (r) I. K. 15yr. M



現症 体温37.8°C 左耳所見：左鼓膜は発赤腫脹し、鼓膜切開を行ない漿液性の耳漏が得られたので培養検査を行なった。

治療経過 BAPC 1日量1gを4回に分服せしめ経過を観察した。感受性検査ではPC #, CEX #, ABPC #, CBPC #, MPIPC #, LCM #であった。投与3日目頃から耳漏は著しく減少し、6日間の投与によって著効を収め治癒した。特に副作用所見はみられなかった。

2) 副鼻腔炎における治療成績

副鼻腔炎33例(急性症11例, 慢性症22例)においては、著効8例, 有効22例, 無効2例で、1例は発疹の発生のため投与を中止した。また1例に食欲不振を訴えた(Ta-

ble 6, 7)。

次に症例を例示する。

症例1 I. K 15才 男 右急性副鼻腔炎

現病歴 昭和51年12月上旬風邪に継発して、右鼻腔から鼻漏が多量に出るようになり、12月10日に受診した(Fig. 4)。

現症 一般所見に著変はみられない。右鼻腔所見、甲介粘膜は発赤腫脹し、中鼻道から膿性鼻漏が流れ出るのが観察されたので、培養検査を行なった。

治療経過 BAPC 1日量1gを投与して、治療経過を観察した。鼻漏からは黄色ブドウ球菌が検出され、その感受性検査所見はPC #, CEX #, ABPC #, CBPC #, MPIPC #, TC #, CP #, EM #, LCM #であった。

Table 6 Therapeutic effect of BAPC in acute paranasal sinusitis

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity			Dosage			Side effect	Effect
					PC	CEX	ABPC	Daily dose (g)	Duration (days)	Total (g)		
1. I. K.	15	M	Acute paranas. sinusitis	<i>Staph. aureus</i>	+	+	+	1	6	6	-	+
2. F. K.	24	M	"	<i>Prot. mirabilis</i> <i>Haemophilus</i>	+	+	+	1	14	14	-	+
3. O. Y.	15	F	"	<i>Strept. (β)</i>	+	+	+	1	8	8	-	+
4. S. T.	50	M	"	<i>Haemophilus</i>	+	+	+	1	7	7	-	+
5. O. T.	33	F	"	<i>Strept. (β)</i>	+	+	+	1	6	6	-	+
6. M. G.	51	F	Subacute paranas. sinusitis	<i>Diploc. pneum.</i>	+	+	+	1	6	6	-	+
7. O. G.	49	M	Acute paranas. sinusitis (r)	<i>Micrococcus</i>	+	+	+	1	6	6	-	+
8. N. G.	27	M	" (l)	<i>Strept. (α)</i>	+	+	+	1	6	6	-	+
9. S. M.	60	M	Subacute paranas. sinusitis	<i>Strept. (α)</i>	+	+	+	1	6	6	-	+
10. Y. D.	55	M	Acute frontal sinusitis	<i>Staph. epiderm.</i>	+	+	+	1	6	6	-	+
11. H. R.	16	M	Acute paranas. sinusitis	<i>Diploc. pneum.</i>	+	+	+	1	11	11	-	+

Fig. 5 X-photo of case No 1

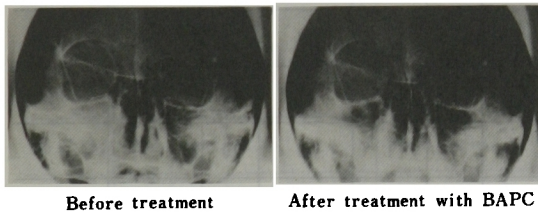
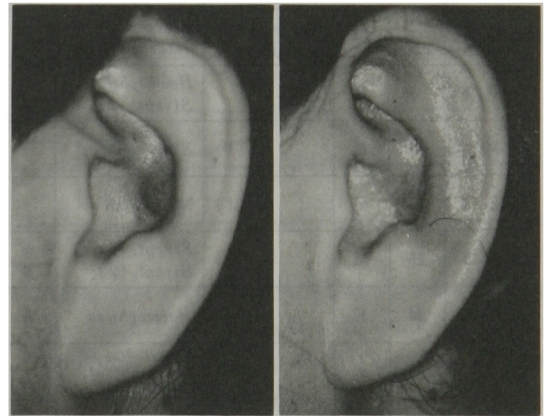


Fig. 6 Photo of case No 6



レ線所見 右副鼻腔は上顎洞をはじめ篩骨洞などに濃曇陰影が認められたが、本剤6日間、6gの経口投与によって鼻漏はとまり、副鼻腔の陰影も消退し、著効を収め治癒した(Fig. 5)。特に副作用はみられなかった。

3) 急性扁桃炎16例においては、本剤の投与によって、著効14例、有効1例で、発疹のため投与を中止したもの1例みられた(Table 8)。

4) その他の感染症の治療成績

喉頭蓋蜂巣織炎1例、耳・鼻瘻5例、耳介軟骨膜炎の1例においてはBAPC投与によって全例著効を収め治癒した(Table 9)。次に症例を例示する。

症例6 K.I 39才女 左耳介軟骨膜炎

現病歴 数日前鍼針を左耳介に行なってから、耳介に疼痛を發し、局所の腫脹と疼痛が増強したので7月13日に受診した。

現症 一般所見は正常であったが、左耳介軟骨は中央部が瀰漫性に発赤腫脹し、灼熱感があり、疼痛を訴えた(Fig. 6)。

治療成績 BAPC1日1gを投与し、第3日には灼熱感、疼痛が消退し、局所の腫脹も減退し、6日間6gの投与で著効を奏し治癒した。

Table 7 Clinical effect of BAPC in chronic paranasal sinusitis

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity			Dosage			Side effect	Effect
					PC	ABPC	CEX	Daily dose (g)	Duration (days)	Total (g)		
1. K. I.	30	M	Chr. paranas. sinusitis	<i>Strept. (a)</i> <i>Micrococcus</i>	# #	# #	# #	1	6	6	-	+
2. W. N.	15	M	"	<i>Haemoph. influ.</i> <i>Diploc. pneum.</i>	+ #	# #	# #	1	6	6	-	#
3. S. D.	39	F	"	<i>Bacill. (Gr+)</i> <i>Strept. (a)</i>	+ #	# #	# #	1	6	6	-	+
4. S. M.	15	F	"	<i>Bacill. (Gr+)</i> <i>Strept. (a)</i>	+ #	+ +	# #	1	3	3	(Eruption)	Discontinued
5. K. D.	9	F	"	<i>Bacill. (Gr+)</i>	#	#	#	0.25 × 2	10	5	-	+
6. K. S.	38	M	"	<i>Staph. epiderm.</i>	+	#	#	1	14	14	-	-
7. I. T.	10	M	"	<i>Strept. (a)</i>	#	#	#	0.25 × 2	11	5.5	-	+
8. T. D.	13	F	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. (a)</i>	+ #	# #	# #	0.25 × 3	10	7.5	-	+
9. F. G.	60	F	"	<i>Staph. aureus</i>	+	+	+	1	12	12	-	+
10. M. S.	26	M	"	<i>Haemoph. influ.</i> <i>Diploc. pneum.</i>	- #	- #	- #	1	12	12	-	+
11. I. I.	45	F	"	<i>Staph. aureus</i>	#	+	+	1	6	6	+ (Appetite loss)	#
12. H. K.	29	M	Chr. maxill. sinusitis (l)	<i>Micrococcus</i> <i>Haemophilus</i>	# +	# +	# +	1	19	19	-	-
13. S. I.	15	M	Chr. paranas. sinusitis	<i>Strept. (a)</i> <i>Micrococcus</i>	# #	# #	# #	1	12	12	-	+
14. F. Y.	9	M	"	<i>Haemophilus</i> <i>Strept. (a)</i>	+ #	# #	# #	0.75	12	12	-	+
15. M. N.	31	M	" (l)	<i>Staph. aureus</i>	+	+	+	1	10	10	-	#
16. S. J.	34	F	" (l)	No growth				1	6	6	-	+
17. M. Y.	25	M	" (r)	<i>Strept. (a)</i> <i>Strept. (γ)</i>	# #	# #	# #	1	10	10	-	+
18. T. O.	26	F	"	<i>Haemophilus</i>	#	#	+	1	7	7	-	+
19. A. N.	15	F	"	<i>Bacill. (Gr+)</i> <i>Haemoph. influ</i> <i>Strept. (a)</i>	# #	# +	# +	1	10	10	-	+
20. O. T.	17	F	"	<i>Strept. (a)</i>	#	#	#	1	12	12	-	+
21. F. G.	15	M	"	<i>Strept.</i> <i>Haemoph. influ.</i>	# #	+ #	# #	1	14	14	-	+
22. S. J.	34	M	"	<i>Haemophilus</i> <i>Strept. (a)</i>	+ #	+ #	+	1	7	7	-	+

副作用

耳鼻咽喉感染症71例について BAPC によって治療して、副鼻腔炎と扁桃炎の2例に発疹の発生がみられたの

で、投与を中止した。そのほか副鼻腔炎症例に食欲不振を訴えたもの1例みられた。そのほかには特別な副作用はみられなかった。

Table 9 Therapeutic effect of BAPC in other infectious diseases

Case	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity			Dosage			Side effect	Effect
					PC	CEX	ABPC	Daily dose (g)	Duration (days)	Total (g)		
1. F. S.	15	M	Furuncle of ear	<i>Staph. aureus</i>	+	#	#	1	5	5	-	#
2. M. Y.	23	M	"	<i>Staph. epiderm.</i>	+	+	#	1	6	6	-	#
3. S. K.	29	M	Furuncle of nose	<i>Staph. aureus</i>	#	#	#	1	6	6	-	#
4. G. I.	45	M	"					1	6	6	-	#
5. S. T.	43	F	"					1	4	4	-	#
6. K. I.	39	F	Auricular-pericondritis					1	6	6	-	#
7. K. M.	56	M	Phlegmon of epiglottis					1	4	4	-	#

Table 10 Clinical effect of BAPC in O-R-L field

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect			
		#	+	-	
Acute suppurative otitis media	5	4	1	0	
Chronic "	10	3	4	3	
Acute paranasal sinusitis	11	5	6	0	
Chronic "	22	3	16	2	1 Discontinued (Eruption)
Acute tonsillitis	16	14	1	0	1 Discontinued (Eruption)
Phlegmon of epiglottis	1	1	0	0	
Furuncle of ear and nose	5	5	0	0	
Acute perichondritis	1	1	0	0	
Total	71	36 (50.7%)	28 (39.4%)	5 (7.0%)	2 (2.9%)

軟骨膜炎や喉頭蓋蜂巣織炎などの重症例によく奏効して治癒したことは注目に値する成績である。副作用として2例の発疹発生による投与中止例のほか1例に食欲不振を訴えたものがあつた。

結 語

1. BAPC 250mg 内服後の血清（10倍希釈）の黄色ブドウ球菌（209P株）に対する抗菌力を biophotometer でみると、30分、1、2、3時間の血清では菌の増殖を完全に抑制するのがみられた。

2. BAPC 250mg、500mg 内服後の血中濃度のピークは、いずれも1時間にあつて、それぞれ5.8、8.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の高濃度を示した。

3. BAPC 250mg、500mg 内服後の2時間の上顎洞

粘膜および下甲介粘膜濃度は 0.7~0.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ が得られた。

4. 耳鼻咽喉感染症71例のうち著効36例(50.7%)、有効28例(39.4%)、無効5例(7.0%)で、有効率90.7%であつた。

5. 副作用として発疹をみたもの2例、食欲不振例1例がみられた。

(本稿の要旨は第25回日本化学療法学会西日本支部会で報告した。)

文 献

- 1) BODIN, N.O.; B.EKSTRÖM, U.FORSGREN, L.P.JALAR, L.MAGNI, C.H.RAMSAY & B.SJÖBERG: Bacampicillin: a new orally well-absorbed derivative of ampicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*

- 5: 518~525, 1975
- 2) SWAHN, Å : Gastrointestinal absorption and metabolism of two ³⁵S-labelled ampicillin esters. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 9: 299~306, 1976
 - 3) ROZENCWEIG, M.; M. STAQUET, & J. KLASTERSKY: Antibacterial activity and pharmacokinetics of bacampicillin and ampicillin. *Clin. Pharmacology & Therapeutics* 19: 592~597, 1976
 - 4) GORDN R.C; C. REGAMY & W.M.M. KIRBY: Comparative clinical pharmacology of amoxicillin and ampicillin administered orally. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1: 504~507, 1972
 - 5) KLEIN, J.O; M. FINLAND & C. WILCOX: Ampicillin activity *in vitro* and absorption and excretion in normal young men. *Am. J. Med. Sci.* 245: 545~555, 1963
 - 6) 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

CLINICAL INVESTIGATION OF BACAMPICILLIN IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

BUEMON SAMBE, HIROTA YOSHIHAMA and RYOHO UEDA

Clinic of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital

KEIICHIRO JYO and MORIE INAFUKU

Microbiological Laboratory, Kanto Teishin Hospital

Some laboratory examinations were made with bacampicillin (a new orally well-absorbed derivative of ampicillin), as well as the drug was applied clinically to several otorhinolaryngological infections, and the good results were obtained as follows;

- 1) Observing by biophotometer, the growth of *Staphylococcus aureus* 209P was inhibited well by the serum (diluted 10 fold) 30 minutes and 1, 2, 3, hours after oral administration of bacampicillin 250 mg.
- 2) Serum concentration was determined by thin layer cup method with *B. subtilis* ATCC 6633 as the test organism. The peak of serum level was respectively 5.8 µg/ml and 8.5 µg/ml at 1 hour after oral administration of 250 or 500 mg.
- 3) Ampicillin concentration in tissues at 2 hours after oral administration of 250 mg or 500 mg dose of bacampicillin, the concentration of blood and mucous membrane of maxillar sinusitis were 6.1~7.9 µg/ml and 0.7~0.8 µg/g respectively.
- 4) Bacampicillin was administered orally to 71 cases of various infections in otorhinolaryngological field and the clinical results obtained were excellent in 36 cases (50.7%), good in 28 cases (39.4%) and ineffective in 5 cases (7%), and the effectiveness was 90.1%.
- 5) Side-effects were observed in 2 cases of skin eruption.