

耳鼻咽喉科領域における Bacampicillin の検討

波多野努・和田健二・馬場駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

本堂 潤

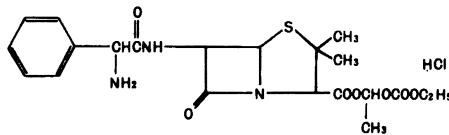
名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科

Bacampicillin(BAPC)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。生体内では ABPC として作用するので、生体内での抗菌力は ABPC と変わりない。血中濃度は ABPC の内服に比し 2~3 倍高く、またピーク値に達する時間も 0.5~1 時間と極めて早いとされている¹⁾。今回、われわれはこの BAPC について検討する機会に恵まれ若干の成績を得たので報告する。

化学的性質

BAPC の分子式は $C_{21}H_{28}ClN_3O_7S$ 、構造は Fig. 1 に示すとおりで、分子量は 501.96、白色~微黄色の粉末で、クロロホルム・エタノールに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エーテル・n-ヘキサンにはほとんど溶けない。

Fig. 1 Chemical structure of Bacampicillin



組織移行濃度

口蓋扁桃摘出術ならびに上顎洞根本手術予定患者につき、本剤を小児には 250mg (ABPC 力価)、成人には 500mg (ABPC 力価) 術前に 1 回内服させ、その 1 時間後または 2 時間後に、扁桃ならびに上顎洞粘膜を採取し、同時に採血した血清中の濃度もあわせて測定した。

測定方法は寒天平板 cup 法で、buffer solution は pH 7.4 0.1M phosphate buffer を使用し、培地は Heart infusion agar(栄研)を、また検定菌には *Bacillus subtilis* ATCC-6633 10^4 cell/ml を使用した。その成績を Table 1, 2 に示す。

小児 250mg 投与群についてみると、投与 1 時間後では、血清 3 例平均 0.67 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、扁桃 3 例平均 0.80 $\mu\text{g}/\text{g}$

Table 1 Concentrations of ABPC in serum and tissues (1h. after administration of BAPC)

No.	Serum $\mu\text{g}/\text{ml}$	Tonsil $\mu\text{g}/\text{g}$	Sinus membrane $\mu\text{g}/\text{g}$
250mg p.o.			
1	0.12	0.15	
2	1.35	1.98	
3	0.54	0.27	
mean	0.67	0.80	
500mg p.o.			
4	1.15	0.18	
5	1.50	0.20	
6	0.22		0.12
7	0.38		0.27
mean	0.73	0.19	0.20

Table 2 Concentrations of ABPC in serum and tissues (2h. after administration of BAPC)

No.	Serum $\mu\text{g}/\text{ml}$	Tonsil $\mu\text{g}/\text{g}$	Sinus membrane $\mu\text{g}/\text{g}$
250mg p.o.			
1	3.20	0.14	
2	5.40	0.66	
3	0.48	0.25	
mean	3.03	0.35	
500mg p.o.			
4	2.50		1.80
5	0.88		0.34
mean	1.69		1.07

であり、2 時間後では、血清 3 例平均 3.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、扁桃 3 例平均 0.35 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。成人 500mg 投与群についてみると、1 時間後では、血清 4 例平均 0.73 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Table 3 Therapeutic results of BAPC

No.	Case Age Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)	Course	Effect	Side effect
1	K. N. 30 M	Acute tonsillitis	(-)	1	3	3	Pain (2+) $\xrightarrow{3d}$ (-) Redness (+) $\xrightarrow{3d}$ (-) Plug (2+) $\xrightarrow{3d}$ (-)	(2+)	(-)
2	N. J. 24 M	"	<i>Streptococcus hemolyticus</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	4	4	Pain (+) $\xrightarrow{5d}$ (-) Redness (2+) $\xrightarrow{5d}$ (-) Plug (2+) $\xrightarrow{5d}$ (-)	(3+)	(-)
3	T. W. 38 M	"	<i>Streptococcus viridans</i>	1	5	5	Pain (+) $\xrightarrow{5d}$ (-) Redness (2+) $\xrightarrow{5d}$ (-) Plug (2+) $\xrightarrow{5d}$ (-)	(3+)	(-)
4	S. N. 41 M	"	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	4	4	Pain (+) $\xrightarrow{2d}$ (-) Redness (2+) $\xrightarrow{4d}$ (-)	(3+)	(-)
5	M. S. 48 F	Exacerbation of chronic tonsillitis	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	3	3	Pain (+) $\xrightarrow{3d}$ (-) Redness (+) $\xrightarrow{3d}$ (-) Plug (-) $\xrightarrow{3d}$ (-)	(2+)	(-)
6	D. M. 23 M	"	Gram (-) <i>bacillus</i>	1	10	10	Pain (+) $\xrightarrow{10d}$ (-) Redness (2+) $\xrightarrow{10d}$ (-) Plug (+) $\xrightarrow{10d}$ (-)	(+)	(-)
7	K. S. 21 M	"	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	8	8	Pain (2+) $\xrightarrow{7d}$ (-) Redness (2+) $\xrightarrow{7d}$ (-) Plug (2+) $\xrightarrow{7d}$ (-)	(2+)	(-)
8	T. I. 42 M	Acute otitis media	No growth	1	5	5	Redness (2+) $\xrightarrow{11d}$ (-) Pus (+) $\xrightarrow{4d}$ (-)	(2+)	Eruption (the 5th day)
9	H. M. 65 F	Exacerbation of chronic otitis media	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	7	7	Pus (+) $\xrightarrow{4d}$ (-)	(2+)	(-)
10	S. H. 35 M	"	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	7	7	Pus (2+) $\xrightarrow{5d}$ (-) Redness (2+) $\xrightarrow{5d}$ (-)	(2+)	(-)
11	E. M. 36 F	"	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	4	4	Pus (+) $\xrightarrow{4d}$ (+) Redness (+) $\xrightarrow{4d}$ (+)	(-)	(-)
12	K. T. 27 M	R) Furuncle of the ear	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	5	5	Otalgia (+) $\xrightarrow{5d}$ (-) Swelling (2+) $\xrightarrow{5d}$ (-)	(2+)	(-)
13	M. M. 56 M	R) "	"	1	6	6	Otalgia (2+) $\xrightarrow{6d}$ (-) Swelling (2+) $\xrightarrow{6d}$ (-)	(2+)	(-)
14	M. S. 64 F	L) "		1	3	3	Otalgia (+) $\xrightarrow{5d}$ (-) Swelling (2+) $\xrightarrow{5d}$ (-) Redness (2+) $\xrightarrow{5d}$ (-)	(2+)	(-)
15	H. A. 46 F	Suppuration of R) maxillary cyst (post. op.)	(-)	1	8	8	Swelling (2+) $\xrightarrow{7d}$ (-) Pain (+) $\xrightarrow{7d}$ (-)	(2+)	(-)
16	K. N. 26 M	Abscess of retroauricular cyst	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	8	8	Pus (+) $\xrightarrow{4d}$ (-) Swelling (+) $\xrightarrow{7d}$ (-)	(3+)	(-)

ml, 扁桃 2 例平均 0.19 $\mu\text{g}/\text{g}$, 上顎洞粘膜 2 例平均 0.20 $\mu\text{g}/\text{g}$, 2 時間後では、血清 3 例平均 1.69 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 上顎洞粘膜 2 例平均 1.07 $\mu\text{g}/\text{g}$ と 2 時間後検体採取の方が全体に移行が良いという結果であった。

臨床成績

次に述べるような各種耳鼻咽喉科領域感染症患者につき、BAPC による臨床治験を実施した。すなわち対象症例は、急性扁桃炎 4 例、慢性扁桃炎急性増悪症 3 例、急

性中耳炎 1 例、慢性中耳炎急性増悪症 3 例、耳癧 3 例、術後性頸部囊腫化膿症 1 例、耳介後部膿瘍 1 例の計 16 例ですべて成人例であった。それぞれの経過は一覧表として Table 3 に示す。投与方法はすべて 1 日 1g の 4 回分割内服投与（1 回 250mg）で行なった。

臨床効果の判定基準は、

著効：薬剤投与後 3 日目までに主な症状が消失し、所見に著しい改善がみられたもの。

有効：薬剤投与後 6 日目までに主な症状が消失し、所見の改善がみられたもの。

やや有効：薬剤投与後 7 日を越えて症状の消失ならびに所見の改善がみられたもの。あるいは 6 日目までに症状は軽減しても所見の改善の充分でないもの。

無効：薬剤投与後も主な症状が消失せず所見の改善もみられないもの。あるいは薬剤投与にもかかわらず症状ならびに所見の悪化したもの。

とした。

急性扁桃炎 4 例では著効 3 例、有効 1 例、慢性扁桃炎急性増悪症 3 例では有効 2 例、やや有効 1 例で、扁桃炎には極めて良好な効果を示した。急性中耳炎 1 例は有効、慢性中耳炎急性増悪症 3 例では有効 2 例、無効 1 例であった。無効例の検出菌は *Staphylococcus epidermidis* で ABPC (++) の感受性であったが、自覚症状・他覚所見の改善がまったく認められなかつたので 4 日目で投与中止した。耳癧 3 例はいずれも有効であった。また術後性頸部囊腫化膿症 1 例は有効で、耳介後部膿瘍 1 例は著効であった。以上の成績をまとめると著効 4 例、有効 10 例、やや有効 1 例、無効 1 例で、著効・有効をあわせた有効率は 87.5% であった。

検出菌別にみてみると、*Staphylococcus aureus* 4 例ではすべて有効、*Staphylococcus epidermidis* 3 例では著効・有効・無効各 1 例であった。

副作用は症例 3 において、投与 5 日目に発疹を認めたが投与中止により消退した。

考 按

近年、種々の経口用合成 penicillin 剤が開発されたが、なかでも ABPC は毒性が低く、抗菌スペクトルも比較的広いところから、ひろく臨床に応用されて来ている。最近は更に、この ABPC から誘導された物質で、吸収の過程で ABPC が遊離して従来の ABPC よりも高い血中濃度が得られるものの開発がすすめられて来ている²⁾³⁾⁴⁾。

BAPC は腸管粘膜を通過するとき esterase によって分解され、生体内に吸収された後は ABPC としてその

抗菌力を発揮するよう合成された ABPC のエステル化合物である。したがって本剤は内服後の腸管内吸収の良さがメリットとされている。吸収速度についてみると、我々の行なったかぎりでは 1 時間値よりも 2 時間値の方が血清移行濃度に高い値が得られ、ABPC に類似した傾向がみられた。また、移行濃度についてみると、血清に関しては、以前に当教室での ABPC の成績に比し、やや高い値が得られた（小児 250mg 内服 2 時間値での比較）。吸収の良さにも個体差があるようと思われた。これは手術前という精神的ストレスの加わっている時期における消化管の機能にも関することではないかと思うが今後なお検討を要する点と考える。なお扁桃への移行濃度では以前行なった ABPC の成績とほとんど差はみとめられなかった（小児 250mg 内服 2 時間値での比較）。

なお BAPC は腸管から吸収される際 ABPC となり、生体内では ABPC として作用するので、今回抗菌力の測定は行わなかった。

種々の耳鼻咽喉科感染症成人患者 16 例に本剤を投与した臨床成績では、著効、有効を含めた有効率は 87.5% で、全例とも外来通院で比較的軽症な感染症ではあったが極めて良い成績を得た。なお副作用については、16 例中 1 例に発疹が出現したのみで胃腸障害などはみず、この治療の範囲内では安全性についてもとくに問題はないと思われた。

ま と め

1) 薬剤の組織移行濃度を口蓋扁桃、上顎洞粘膜について測定するとともに、これら組織摘出と同時に採血した血清中濃度をも測定した。なお投与量は、成人 500mg、小児 250mg で、1 時間値または 2 時間値を測定した。1 時間後の平均値、250mg 投与群では血清 0.67 μg/ml、扁桃 0.80 μg/g、500mg 投与群では血清 0.73 μg/ml、扁桃 0.19 μg/g、上顎洞粘膜 0.20 μg/g であった。2 時間後の平均値、250mg 投与群では血清 3.03 μg/ml、扁桃 0.35 μg/g、500mg 投与群では血清 1.69 μg/ml、上顎洞粘膜 1.07 μg/g と 2 時間値の方が高い値を示した。

2) 臨床成績では、成人 16 例に使用し、著効 4 例、有効 10 例、やや有効 1 例、無効 1 例で著効・有効を含めた有効率は 87.5% と良い成績を得た。副作用は 1 例投与 5 日目に発疹をみたが投与中止により消退した。

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) 高須照男, 馬場駿吉, 本堂潤, 和田健二, 波多野努
: 耳鼻咽喉科領域における Amoxycillin (BRL 2333)
の基礎的ならびに臨床的検討. *Cancer Chemotherapy* 21:
1838~1844, 1973

3) 馬場駿吉, 本堂潤, 和田健二, 波多野努, 高須照男
: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する Pivampicillin の
臨床応用. *Cancer Chemotherapy* 22: 748~752, 1974

4) 馬場駿吉, 和田健二: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する
Talampicillin hydrochloride の臨床応用. *感染
症学雑誌* 49: 650~655, 1975

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON BACAMPICILLIN (BAPC) IN OTO-RHINO-LARYNGOLOGICAL FIELD

TSUTOMU HATANO, KENJI WADA and SHUNKICHI BABA

Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya City Medical University

JUN HONDO

Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya City Higashi Hospital

From the laboratory and clinical investigations on BAPC, the following results were obtained.

- 1) Tissue (tonsil and sinus membrane) and blood concentrations were determined 1 or 2 hours after oral administration of BAPC. In child, at one hour, the concentration of ABPC was 0.67 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in serum, and 0.80 $\mu\text{g}/\text{g}$ in tonsil; at two hours, was 3.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in serum, and 0.35 $\mu\text{g}/\text{g}$ in tonsil. In adult, at one hour, the concentration of ABPC was 0.73 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in serum, 0.19 $\mu\text{g}/\text{g}$ in tonsil, and 0.20 $\mu\text{g}/\text{g}$ in sinus membrane; at two hours, was 1.69 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in serum, and 1.07 $\mu\text{g}/\text{g}$ in sinus membrane.
- 2) BAPC was prescribed clinically in 16 cases of ear, nose and throat infection, and effective rate was 87.5%.
- 3) Side effect was observed in one case, the eruption was appeared after 5th day of administration.