

眼科領域における Bacampicillin の基礎的・臨床的検討

大石正夫・西塚憲次・本山まり子・小川 武
新潟大学医学部眼科学教室

Bacampicillin (BAPC) は新しい経口用合成ペニシリンで、Ampicillin (ABPC) のエステル化合物である。

すみやかに吸収され、加水分解されて ABPC となり、生体内では ABPC として抗菌作用をあらわす¹⁾。

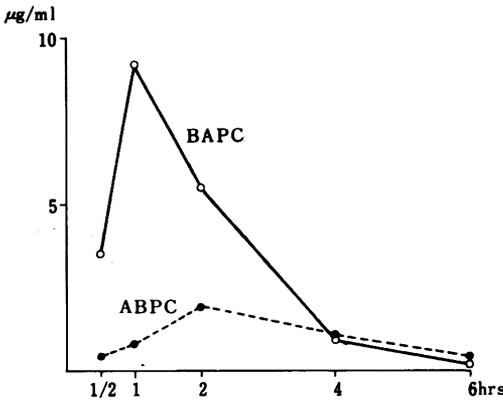
本剤は酸に安定で脂溶性が高いため、内服により小腸から

私共は今回本剤の眼科的応用のために、2~3の基礎的ならびに臨床的検討を行う機会をえたので、以下にそれらの成績を報告する。

Table 1 Sensitivity distribution of *S. aureus* (20 strains)

Drug	μg/ml	≤0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
ABPC		3	1	2	1	7		2	1		3
PCG		3	1	1	2		6	3	1	1	2
DMPPC					16	4					

Fig. 1 Serum level after administration of BAPC and ABPC (500mg p.o. cross over)



実験方法

1. 眼化膿症患者から分離した *S. aureus* 20 株に対する ABPC 感受性を、原液接種により日本化学療法学会標準法によって検査した。

2. 健康成人に BAPC 500mg (力価) を 1 回経口投与して血中濃度の時間的推移を検討した。同時に ABPC 500mg (力価) 内服時の血中濃度を測定して、cross over にて両剤を比較検討した。

3. 白色成熟家兔 (体重 2.5~3.0kg) に 50mg (力価) /kg を経口投与して、前房水内濃度の時間的推移を検査した。前房水内濃度の peak 時に眼球を摘出して、眼組織内濃度を測定した。

4. 血中濃度および眼組織内濃度測定には、*B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層平板カッパ法によった。検体の希釈および標準曲線の作製には pH 6.8 の phosphate buffer を用いた。

5. 臨床治験

Table 2 Serum level after administration of BAPC and ABPC (500mg p.o. cross over)

No.	Age, Sex	Hour Drug	1/2		1		2		4		6	
			BAPC	ABPC								
1	20 F		2.6	0.32	9.0	0.8	6.5	2.2	1.2	1.5	0.3	0.9
2	20 F		5.8	0.73	10.8	1.1	2.9	1.9	0.73	0.9	0.17	0.3
3	20 F		2.2	0.22	8.0	0.5	7.3	1.8	1.0	1.0	0.3	0.28
Average			3.53	0.42	9.23	0.8	5.57	1.97	0.98	1.13	0.26	0.49

(μg/ml)

各種眼感染症に対して、BAPC を1回 250mg, 1日 3~4回計 0.75~1.0g を内服、重篤例には1回 500mg 1日4回計 2.0g を投与して、臨床効果を検討した。

なお、角膜疾患には自製の 0.5% ABPC 水溶液の点眼を併用した。

実験成績

1. *S. aureus* 感受性

成績は Table 1 に示すごとくである。

S. aureus 20株は ABPC の $\leq 0.19 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ の広い範囲に感受性分布を示して、 $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$ (3株, 15%), $3.13 \mu\text{g/ml}$ (7株, 35%) および $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ (3株, 15%) にそれぞれ分布の山を示した。同時に検査した PCG および DMPPC の感受性分布と比較するに、PCG とはほぼ同様の分布を示し、DMPPC では $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ のせまい範囲に一峰性の分布をあらわして、耐性株はみられなかった。

2. 血中濃度

健康成人3名の成績を Table 2, Fig.1 にて示した。

BAPC は内服して $\frac{1}{2}$ 時間後に $2.2 \sim 5.8 \mu\text{g/ml}$, 平均 $3.53 \mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示し、1時間値が peak 値で $8.0 \sim 10.8 \mu\text{g/ml}$, 平均 $9.23 \mu\text{g/ml}$ に達している。以後は2時間平均 $5.57 \mu\text{g/ml}$, 4時間以降は急減して平均 $0.98 \mu\text{g/ml}$, 6時間平均 $0.26 \mu\text{g/ml}$ であった。

ABPC では peak は2時間後にあって $1.8 \sim 2.2 \mu\text{g/ml}$, 平均 $1.97 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減して4時間平均 $1.13 \mu\text{g/ml}$, 6時間平均 $0.49 \mu\text{g/ml}$ であった。

BAPC, ABPC 両剤を比較するに、BAPC の血中濃度は ABPC に比べてよすみやかに peak に達しており、各時間値とも ABPC より高い濃度がえられて $\frac{1}{2} \sim 2$ 時間で $2.82 \sim 11.54$ 倍の高値を示し、peak 時では 4.69 倍高い濃度であった。

3. 眼内移行

1) 前房内移行

成績は2~3眼の平均値であらわした(Fig. 2)。

BAPC 経口投与後、家兎眼前房水内へは1時間後に peak 値 $1.62 \mu\text{g/ml}$ に達して、以後漸減して2時間 $1.02 \mu\text{g/ml}$, 4時間 $0.44 \mu\text{g/ml}$, 6時間 $0.10 \mu\text{g/ml}$ であった。

同時に測定した血中濃度は1時間後が peak で $12.6 \mu\text{g/ml}$ を示し、2時間 $7.45 \mu\text{g/ml}$, 4時間には急減して $0.74 \mu\text{g/ml}$, 6時間 $0.15 \mu\text{g/ml}$ であった。

房水/血清比は $12.86 \sim 66.67\%$ で、1時間の peak 時のそれは 12.86% であった。

2) 眼組織内濃度

Fig. 2 Aqueous humor and serum level (50mg/kg p.o. in rabbit)

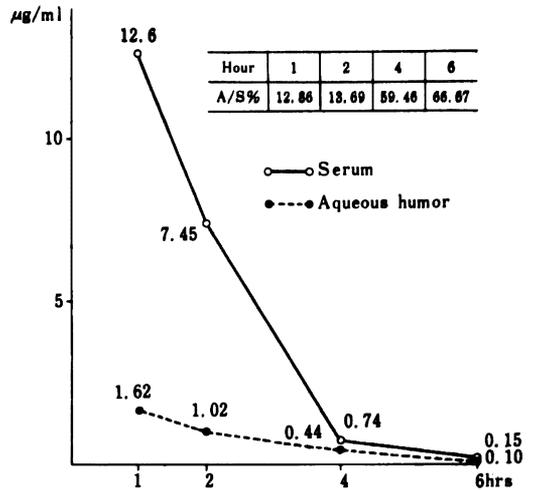
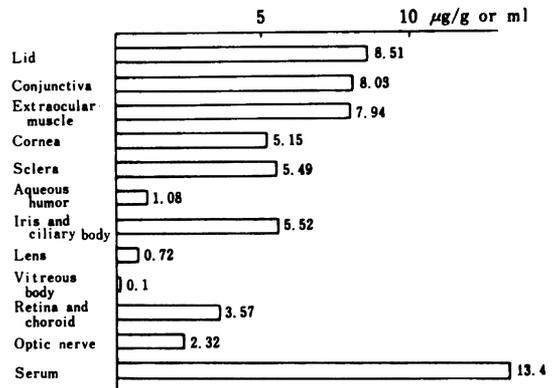


Fig. 3 Ocular tissue concentration of Bacampicillin (1 hour after 50mg/kg p.o. in rabbit)



家兎に経口投与後1時間における眼組織内濃度は Fig. 3 に示すごとくである。

眼瞼 $8.51 \mu\text{g/g}$, 球結膜 $8.03 \mu\text{g/g}$, 外眼筋 $7.94 \mu\text{g/g}$ と高い移行濃度を示し、強膜 $5.49 \mu\text{g/g}$, 角膜 $5.15 \mu\text{g/g}$ とつづき、外眼部組織によく移行することが知られた。眼球内部では、虹彩毛様体には $5.52 \mu\text{g/g}$ でかなり高濃度のみとめられ、網脈絡膜 $3.57 \mu\text{g/g}$, 視神経 $2.32 \mu\text{g/g}$ の移行濃度を示した。水晶体、硝子体には低濃度であった。

4. 臨床成績

症例は Table 3 に示す26例で投与量はすべて力価で表わした。

Table 3 Ocular infection

No.	Age	Sex	Diagnosis	Eye	Organism
1	40	M	Blepharoconjunctivitis	R, L	<i>S. epidermidis</i>
2	6	F	"	R, L	<i>S. aureus</i>
3	28	F	External hordeolum	R	<i>S. epidermidis</i>
4	68	M	"	R	"
5	31	F	"	L	<i>S. aureus</i>
6	42	M	"	R	"
7	5	M	Internal hordeolum	R	<i>S. epidermidis</i>
8	48	F	"	L	<i>S. aureus</i>
9	49	F	"	R	<i>S. epidermidis</i>
10	22	M	"	R	GPR
11	22	F	"	R	Anaerobic GPR
12	27	M	"	L	<i>S. aureus</i>
13	50	F	"	R	"
14	18	F	Lidabscess	R	<i>S. epidermidis</i>
15	55	F	Chronic dacryocystitis	R	<i>S. aureus</i>
16	72	F	"	R	Anaerobic GPR
17	44	M	"	L	<i>Strept. pneumoniae</i>
18	38	F	Corneal infiltration	R	<i>S. epidermidis</i>
19	27	F	"	L	"
20	8	M	"	R	<i>Str. viridans</i> , <i>S. epidermidis</i>
21	49	F	Corneal ulcer	R	GNR
22	66	F	"	R	"
23	26	M	"	R	GNR, <i>S. epidermidis</i>
24	11	F	"	L	GNR
25	8	M	"	L	<i>Str. viridans</i> , GNR
26	35	F	Orbital periostitis	L	<i>S. epidermidis</i>

その内訳は、眼瞼結膜炎2例、外麦粒腫4例、内麦粒腫7例、眼瞼膿瘍1例、慢性涙嚢炎3例、角膜浸潤3例、角膜潰瘍5例および眼窩骨膜炎1例である。

検出菌は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Str. pneumoniae*, *Str. viridans* のグラム陽性球菌, GNR, Anaerobic GPR などであった。

臨床効果は Table 4 に示すごとくである。

眼瞼結膜炎には1日 250mg × 3, 5日間計 3.75g を内服せしめて有効であった。外麦粒腫には1日1g, 5~6日間に 5.0~6.0g を投与して, 1例著効, 2例有効, 1例やや有効の結果である。内麦粒腫には5~7日間に 3.75~7.0g 投与で, 5例に有効であった。眼瞼膿瘍ははじめ1日 500mg × 4, 計 2.0g を5日間投与, 症状の軽減をみてから1日 250mg × 4, 計 1.0g に半減して総量 15.0g を内服せしめ, 膿瘍は縮小, 消失して有効に作用した。

慢性涙嚢炎には6~7日間に 6.0~7.0g を投与して, 2例に涙嚢からの逆流分泌物は水様透明となっている。

角膜浸潤には7日間に 7.0g を内服せしめて, 2例に浸潤巣の消褪がみられた。角膜潰瘍は5~10日間に 5.0~10.0g を投与した結果, 3例に潰瘍の縮小化がみられ, 角膜溷濁をのこして消失, 治癒している。

眼窩骨膜炎は2ヵ月前から左眼の自発痛, 圧痛があった。上眼瞼の発赤, 腫脹と眼球突出度は16mmである。M-R 13×16mm, 血液 W-R(-), 血沈 20-64mm, 白血球数 12,000 で, 副鼻腔炎を合併していた。結膜嚢内からは *S. epidermidis* が検出され, ABPC 感受性は(+)であった。BAPC 1回 500mg, 1日4回計 2.0g を内服せしめたところ, 自覚症状は漸次軽減して, 7日までに 14.0g を投与して症状はほとんど消褪した。

副作用として全26例中, 1日 2.0g 投与の1例に食欲不振をみとめたが, 投与量を半減することにより投与を継続できた。その他アレルギー反応は1例もなく, 検査が施行された症例の肝・腎機能検査で, GOT, GPT, Al-p および BUN に異常値を示したものはなかった。

以上の臨床成績を一括表示したものが Table 5 である。

全26例中, 著効1, 有効18, やや有効5, 無効2で, 著効, 有効合わせて19例, 有効率73.1%であった。

考 察

近年, ABPC の誘導体で経口投与により吸収が良好で, 高い血中濃度, 体液内濃度がえられることを特長とした合成 ペニシリン剤の開発がなされている。

BAPC もその一つで, ABPC のエステル化合物であり, 生体内にて加水分解されて ABPC としての抗菌作用を示すものである。

私共は本剤の眼科臨床応用のために基礎的検討を加えたうえで, 各種眼感染症に対する臨床的評価を行ったものである。

まず, 臨床分離の *S. aureus* 20株の感受性を検査するに, ABPC の $\leq 0.19 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ の広い分布を示したものであった。先に私共が *S. aureus* 40株の ABPC 感受性を調べた成績によれば²⁾, $\leq 0.1 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に広く分布して, $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ に7株17.5%, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に16株40%および 50 $\mu\text{g/ml}$ に6株15%があつて3峰性分布を示しており, 同時に検査した PCG と類似の分布型をみとめた。

今回の20株における成績でも, ほぼこれに類似した感受性パターンがみられたものである。

次に, 本剤の血中濃度については cross over の検討

Table 4 Clinical response

No.	Diagnosis	Bacampicillin			Response	Side effect
		Daily dose (mg)	Days	Total dose (g)		
1	Blepharoconjunctivitis	250×3	5	3.75	+	-
2	"	"	5	3.75	+	-
3	External hordeolum	250×4	5	5.0	+	-
4	"	"	5	5.0	+	-
5	"	"	5	5.0	±	-
6	"	"	6	6.0	+	-
7	Internal hordeolum	250×3	5	3.75	+	-
8	"	250×4	7	7.0	+	-
9	"	"	7	7.0	+	-
10	"	"	7	7.0	±	-
11	"	"	7	7.0	+	-
12	"	"	7	7.0	-	-
13	"	"	7	7.0	+	-
14	Lidabscess	500×4 250×4	5 } 5 } 10	15.0	+	Anorexia
15	Chronic dacryocystitis	250×4	7	7.0	+	-
16	"	"	6	6.0	±	-
17	"	"	6	6.0	+	-
18	Corneal infiltration	250×4	7	7.0	+	-
19	"	"	7	7.0	+	-
20	"	"	7	7.0	±	-
21	Corneal ulcer	250×4	7	7.0	+	-
22	"	"	10	10.0	+	-
23	"	"	7	7.0	±	-
24	"	"	10	10.0	+	-
25	"	"	5	5.0	-	-
26	Orbital periostitis	500×4	7	14.0	+	-

Table 5 Clinical response

Diagnosis	No. of cases	Response			
		#	+	±	-
Blephaloconjunctivitis	2	2			
External hordeolum	4	1	2	1	
Internal hordeolum	7	5	1	1	
Lidabscess	1	1			
Chronic dacryocystitis	3	2	1		
Corneal infiltration	3	2	1		
Corneal ulcer	5	3	1	1	
Orbital periostitis	1	1			
Total	26	1	18	5	2

で、BAPC が ABPC に比べて内服後すみやかに高い血中濃度に達しており、各時間的推移における濃度もより高値を示したものであった。これは、BAPC が脂溶性のたかいエステル型で吸収されることから、吸収の良好のことが実証されたものと考えられた。

本剤の眼内移行についてみるに、前房水内への移行は 1 時間後に peak 値に達して 6 時間後も測定可能であった。そして peak 時の房水 / 血清比は 12.86% を示した。

これを先に私共が ABPC について検討した成績³⁾と比較するに、ABPC 50mg/kg 経口投与時の前房水内濃度は 2 時間後に peak 値 1.04 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間後も 0.06 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度がみとめられた。この際の房水 / 血清比は peak 時で 12.46% であった。

従って、BAPC の前房内移行は ABPC に比べて、よりすみやかに peak に達して移行濃度もより高値を示し、peak 値で約 1.56 倍である。これは先の血中濃度における類似の傾向を示すものであった。

眼組織内濃度についても、外眼部、眼球内部組織にそれぞれ良好な移行がみとめられた。これについても、私共の ABPC の成績³⁾と比べると、BAPC の移行濃度はいずれの眼組織においても ABPC より高値を示して、およそ ABPC の 1.31~5.15 倍であったものである。すなわち、BAPC 経口投与により眼内への移行は、

ABPC より良好のことがみとめられたものであった。

以上の基礎的検討から、BAPC は PCG に類似した *S. aureus* 感受性分布を示し、経口投与による血中濃度および眼内濃度は ABPC の数倍たかい値がえられて、本剤の特長が実証されたものである。

眼感染症に対する臨床的検討では、眼瞼、結膜、涙嚢、角膜および眼窩の各種化膿症に、1日0.75~1.0g、3~4回分服を原則として、重篤例（眼瞼膿瘍、眼窩骨膜炎の各1例）には1日2.0g、4回分服させた。その結果、臨床改善がすみやかにみとめられて、著効1、有効18の効果がえられたものであった。

先の血中濃度、眼内移行の成績からは、BAPC の投与量は従来の ABPC より少量で臨床効果が期待できるものと考えられるが、今回私共の臨床使用経験から、BAPC の眼感染症に対する投与量は、軽症には1回250mg 1日3回でも効果のみられることがあり、1日4回投与で有効例が多く、重篤例には1回500mg 1日4回投与も試用されるべきと考えられた。

む す び

以上 BAPC について検討してえられた成績を要約すれば、以下ようになる。

1. 臨床分離の *S. aureus* 20株は ABPC の $\leq 0.19 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示して、 $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$ (3株, 15%), $3.13 \mu\text{g/ml}$ (7株, 35%) および $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ (3株, 15%) にそれぞれ分布の山をなした。

2. 健康成人に BAPC 500mg 1回内服後の血中濃度は1時間で $9.23 \mu\text{g/ml}$ の peak 値がえられて、6時間後は $0.26 \mu\text{g/ml}$ であった。Cross over にて測定した ABPC 500mg 投与後では、2時間後 $1.97 \mu\text{g/ml}$ の peak に達して6時間後は $0.49 \mu\text{g/ml}$ であった。

3. 白色成熟家兎に BAPC 50mg/kg を経口投与した際の前房水内濃度は、1時間後 $1.62 \mu\text{g/ml}$ の peak

値がえられて6時間では $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。房血比は peak 時で12.86% であった。

1時間における眼組織内濃度は、外眼部、眼球内部組織とも良好な移行を示した。

4. 眼瞼結膜炎、外・内麦粒腫、眼瞼膿瘍、慢性涙囊炎、角膜浸潤、角膜潰瘍および眼窩骨膜炎など眼感染症26例に対して、BAPC 1回250mg、1日3~4回計 $0.75 \sim 1.0\text{g}$ 、重篤例には1回500mg、1日4回計 2.0g を内服せしめて治療した。著効1、有効18、やや有効5、無効2の成績がえられた。

5. 副作用として1例に食欲不振がみられた。その他、肝・腎機能検査で異常値を示したものはなく、アレルギー反応等はみられなかった。

(本論文の要旨は、昭和52年12月8日、岡山市で開催の第25回日本化学療法学会西日本支部総会にて発表した。)

文 献

- 1) BODIN, N. ; B. EKSTRÖM, U. FORSGREN, L. JALAR, L. MAGNI, C. RAMSAY & B. SJÖBERG: Bacampicillin: a new orally well-absorbed derivative of ampicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8: 518~525, 1975
- 2) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川武: 眼感染症に対する Ampicillin 類似抗生剤の基礎的、臨床的検討。臨床眼科 29: 55~62, 1975
- 3) 大石正夫, 西塚憲次, 本山まり子, 小川武: 眼科領域における Talampicillin の基礎的、臨床的検討。感染症学雑誌 49: 620~626, 1975

OPHTHALMIC USE OF BACAMPICILLIN

MASAO OISHI, KENJI NISHIZUKA, MARIKO MOTOYAMA and TAKESHI OGAWA

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

The laboratory and clinical experiments were performed on bacampicillin (BAPC) in ophthalmologic field, and results obtained were as follows.

- 1) The sensitivity for 20 strains of *Staph. aureus* isolated from eye patient was distributed in the range of $\leq 0.19 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ with peak at $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$ (3 strains, 15%), $3.13 \mu\text{g/ml}$ (7 strains, 35.0%) and $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ (3 strains, 15.0%), respectively.
- 2) Blood concentration of BAPC following an oral administration of 500 mg to healthy adults reached its peak level (9.23 $\mu\text{g/ml}$) after one hour, and gradually decreased to 0.26 $\mu\text{g/ml}$ after 6 hours.
A cross over study was performed with ABPC, and the peak of BAPC revealed faster and its level was about 4 times higher than that with ABPC.
- 3) After an oral application of 50 mg/kg in rabbits, the aqueous levels were observed from one hour to 6 hours, and the peak level was obtained after one hour (1.62 $\mu\text{g/ml}$).
Aqueous/serum ratio was 12.86%.
Ocular tissue concentrations were measured at one hour after oral administration of BAPC. BAPC was well penetrated into both the outer and inner part of the eye.
- 4) Oral administration of 250 mg BAPC 3 or 4 times daily, specially 500 mg 4 times in severe cases, revealed good therapeutic effects in 19 cases out of 26 cases of ocular infections, such as blepharoconjunctivitis, hordeolum, lidabscess, dacryocystitis, corneal infiltration, corneal ulcer and orbital periostitis.
- 5) As side effect, anorexia was experienced in one case, but no other severe ones including abnormal hepato, renal functional examination findings were noticed.