

副鼻腔疾患に対する Bacampicillin の

臨床効果と副鼻腔粘膜への組織移行性

兵庫医科大学耳鼻咽喉科教室（主任：雲井健雄教授）

大 城 和 夫・瀧 川 富 貴・津 田 恵 子

はじめに

Bacampicillin (以後BAPCと略)は、スウェーデンのアストラ社により開発されたAmpicillin (以後ABPCと略)のester 化合物であり、従来の内服ABPCの腸管からの吸収効率を改善する目的で作られた。BAPCは、酸に安定で脂溶性が高いので、内服後に小腸からester 型のまま容易に吸収され腸壁のnon-specific esterase によって、加水分解されて生体ではABPCとして作用する。従って、ABPCに比して吸収が速く、かつ血中濃度は2～3倍高く、またピーク値に達する時間も極めて速やかな点に特徴がある。

今回私たちは慢性副鼻腔炎患者を対象としてBAPCを投与し、外来治療群ではその臨床効果を、また副鼻腔根本手術施行群ではその副鼻腔粘膜への移行性についてそれぞれ検討を行った結果を報告する。

I. 臨床効果の検討 (外来治療群)

(第1表)

- 1) 対象。S56年11月より、S57年10月迄に当科を受診して慢性副鼻腔炎と診断された患者18名を対象とした。そのうち14名は男性であった。
- 2) 投与方法。BAPC750mg～1500mg/day を分3ないし分4で5日～14日間、患者の年齢、症状等を考慮して経口投与した。併用薬剤は原則として使用していない。
- 3) 併用治療。吸引等の鼻処置と細菌検出および洞内洗浄を目的として上顎洞穿刺を行った。しかしこの場合洞内への抗生物質の

注入は行っていない。

- 4) 効果の判定。鼻閉、頭痛、頭重感、前鼻漏および後鼻漏の有無、嗅覚障害の有無、レ線所見などをチェックポイントとして特定の医師が総合的に判断して、著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。
- 5) 臨床成績。18症例のうち、著効2例、有効4例、やや有効2例、無効10例であった。やや有効迄含めると有効率は、44.4%であった。副作用としては、1例に全身の発疹を認めたのみであった。

II. 副鼻腔粘膜への組織移行性

(手術治療群)

- 1) 対象。S56年11月より、S58年1月迄に当科で副鼻腔根本術を行った患者から無作為に選択した13名を対象とした。そのうち7名が男性であった。
- 2) 試験方法。手術直前に一定量(30ml)の水で力価500mgのBAPCを経口投与し、上顎洞粘膜滴出時に5.0mlの静脈採血を行いその血清を検体とした。また上顎洞粘膜はその一部を病理検査用として切除し、残りを検体とする為に軽く生理食塩水で噴射、洗浄したのち、付着する血液をできる限り、ガーゼでふきとり凍結保存した。以上の二つの血清および粘膜検体からそれぞれ血清内濃度及び粘膜内濃度を日本抗生物質医薬品基準のABPCの項に基づき円筒平板法を用いるバイオアッセイで測定した。
- 3) 試験結果(第2表)。上顎洞粘膜摘出までに要した時間は術式等の差異によりまちな

ちであるが粘膜内濃度の平均は0.97 $\mu\text{g/g}$ であった。また粘膜内濃度対血清内濃度の比率は平均で18.3%であった。次に血中濃度を縦軸に、粘膜内濃度を横軸にその相関を図示した。(第1図) 相関係数0.93で正の相関が得られた。

さらに摘出粘膜の病理組織型を浮腫型、浸潤型、混合型、線維型の4つに分類し組織型と組織移行性、すなわち粘膜内濃度対血清内濃度比との間の関係を検討してみた(第3表)。表の如く浮腫型、浸潤型が混合型、線維型に比べて低いという結果であったが、線維型はわずかに1例であり、推計学的にはこれら少数例の結果から結論を類推することは困難である。

表1 症例一覧表

症例No.	性別	年齢	Bacampicillin 1日量・回数・日数	投与量 (μg)	自・他薬服用の履歴 (前・後)	検出菌	ABPC 感受性	臨床効果	副作用
1	男	53	250 \times 3 \times 7	5.25	増悪後鼻淵 後鼻淵	常在菌	検査せず	著効	なし
2	男	10	250 \times 4 \times 5	5	顔面痛	H. influenzae	検査せず	-	-
3	男	12	250 \times 4 \times 14	14	前鼻淵	Staphylococcus	+	有効	-
4	男	13	250 \times 3 \times 14	10.5	鼻閉 前鼻淵 後鼻淵	検査せず	検査せず	-	-
5	女	19	250 \times 3 \times 14	10.5	鼻閉 前鼻淵 後鼻淵 分泌物	K. oxytoca	+	-	-
6	男	24	500 \times 3 \times 7	10.5	鼻閉 前鼻淵 後鼻淵 分泌物	GNB	+	-	-
7	男	8	250 \times 3 \times 5	3.75	鼻閉 前鼻淵 分泌物	H. influenzae	+	やや有効	-
8	男	49	500 \times 3 \times 5	7.5	鼻閉 前鼻淵 後鼻淵	(陰性)	検査せず	-	-
9	男	66	250 \times 3 \times 7	5.25	鼻閉 前鼻淵 後鼻淵	K. oxytoca	+++	不安	-
10	男	26	500 \times 3 \times 11	16.5	鼻閉 前鼻淵 後鼻淵 分泌物	(陰性)	検査せず	-	-
11	女	49	250 \times 3 \times 7	5.25	鼻閉 前鼻淵 後鼻淵 分泌物	H. influenzae	++	-	-
12	男	14	250 \times 3 \times 14	10.5	鼻閉 前鼻淵 後鼻淵 分泌物	H. influenzae	+	-	-
13	男	55	250 \times 3 \times 5	3.75	顔面痛	(陰性)	検査せず	-	-
14	男	41	250 \times 3 \times 14	10.5	鼻閉 前鼻淵 後鼻淵	(陰性)	検査せず	-	-
15	男	57	250 \times 3 \times 7	5.25	鼻閉 増悪後鼻淵 前鼻淵	(陰性)	検査せず	-	-
16	男	31	250 \times 3 \times 7	5.25	鼻閉 前鼻淵 後鼻淵 分泌物	(陰性)	検査せず	-	-
17	女	46	250 \times 3 \times 14	10.5	鼻閉 前鼻淵 後鼻淵 分泌物	H. influenzae	+	-	-
18	女	45	250 \times 3 \times 5	3.75	鼻閉	GPC	+	-	発疹

表2 症例一覧表

症例 No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	平均	
性別	男	女	女	女	男	女	女	男	女	男	男	男	男	男	男7例 女6例
年齢	42	31	31	16	46	25	43	37	56	56	46	46	46	40.9	
時間 (分)	75	55	55	90	195	75	90	65	75	120	120	108	80	92.5	
血清濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	0.30	31.00	6.63	15.45	2.60	0.65	0.85	1.72	1.72	24.80	18.30	12.5	1.60	9.09	
粘膜中濃度 ($\mu\text{g/g}$)	0.10	1.91	0.51	2.08	0.42	0.22	0.31	0.28	0.48	2.08	3.34	0.57	0.25	0.97	
濃度比 粘膜/血清 %	33.3	6.2	7.7	13.5	16.2	33.9	36.5	16.3	27.9	8.4	18.3	4.6	15.6	18.3	

図1 血中濃度と粘膜中濃度の相関

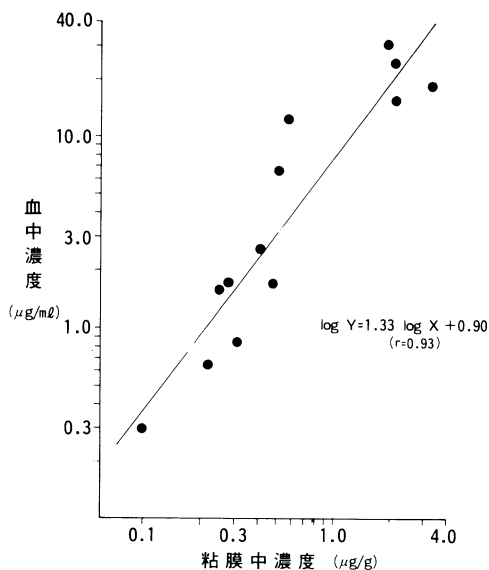


表3 病理組織型と粘膜/血清濃度比との関係

	粘膜/血清濃度比				平均
	7.7	18.3	4.6	15.6	
浮腫型(カタル型)	7.7	18.3	4.6	15.6	11.6
浸潤型(化膿型)	13.5	16.5	33.6	8.4	18.0
混合型	33.3	36.5	16.3	6.2	23.1
線維型	27.9				27.9

考 察

慢性副鼻腔炎の発症要因については、アレルギーその他の諸種の因子が関与しており、これに加えて細菌感染がその進展及び慢性化に大きくかかわっていることは事実である。

慢性副鼻腔炎治療の一環としての抗生物質

治療の有効性を調べる目的で、BAPCの臨床効果外来治療群で検討した結果は有効率は44.4%であった。この低率の結果は投与期間が短かかった事も原因の一つと思われる。同時に行った上顎洞穿刺による細菌検査の結果では、菌の検出ができたものが11例、分泌物が少量しか得られなくて検査できなかったもの、あるいは検査しても細菌が検出されなかったものが7例あった。検出菌としてはインフルエンザ菌が最も多く5例であった。次にやや有効まで含めた有効群と、無効群での菌の検出率とを比較すると、有効群では8例中6例(75%)と高く、無効群では10例中5例(50%)と低い事がわかる。(第1表)これは逆にいえば、慢性副鼻腔炎では、細菌関与の強いものほど抗生物質の投与が有効であると言える。

次に組織移行性についての検討では、粘膜内濃度の平均値 $0.97\mu\text{g/g}$ ¹¹⁾は、小酒井によるABPCのインフルエンザ菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)のピーク値 $0.39\mu\text{g/ml}$ と比較しても十分に奏効する濃度である。また粘膜内濃度は、血清内濃度と強い相関(相関係数、0.93)があり(第1図)、臨床効果を上げるためには、高い血中濃度が必要であることが分る。今回の実験とは別に一人の健康成人に500mgのBAPCを経口投与し、その後の血中濃度の推移を測定してみたところ、投与後1.5時間でピーク値 $14.3\mu\text{g/ml}$ を示し、3時間でも $3.70\mu\text{g/ml}$ のなお高い有効血中濃度が測定された。BAPCの最高血中濃度は、三木⁷⁾及び名出⁸⁾によればABPCのそれに比べ3~5倍高いと言われており、本剤は高い血中濃度を得るのに適しているといえる。病理組織型と組織移行性の検討結果については、今後もっとと症例数を増やし検討を行ってみる必要があると思われる。以上の結果から、慢性副鼻腔炎の治療にあたって、その成因に細菌の関与が強く疑われる場合は、高い血中濃度が得られるBacampicillinのような抗生物質の投与が有

効であると考えらる。

ま と め

- A 慢性副鼻腔炎患者18例にBAPCを投与し著効2例、有効4例、やや有効2例の成績を得た。
①有効率は、44.4%であった。
②上顎洞の細菌検出率を比較すると、有効群では無効群に比して高い事が確かめられた。
- B 正常健康成人1名の血清内濃度の経時的推移を調べたところ投与後1.5時間でピーク値 $14.3\mu\text{g/ml}$ を示した。
- C 副鼻腔粘膜摘出術患者にBAPC 500mgを経口投与し、血清内濃度、粘膜内濃度を検討した。
①BAPC内服後、1~3時間の粘膜内濃度は $0.1\sim 3.34\mu\text{g/g}$ で、平均値は $0.97\mu\text{g/g}$ であった。
②粘膜内濃度対血清内濃度の平均は、18.3%であった。
③血清内濃度と粘膜内濃度の間には、正の相関関係が認められた。(r=0.93)

文 献

- 1) 湊川 徹, 他:耳鼻咽喉科領域感染症に対するBacampicillinの使用経験,耳鼻臨牀74(1):55~62,1981
- 2) 岩沢武彦:耳鼻咽喉科領域に於けるBacampicillinに関する基礎的,臨床的研究,Chemotherapy 27(S-4):374~383,1979
- 3) 三辺武右衛門, 他: Bacampicillinによる耳鼻咽喉感染症の臨床的検討Chemotherapy 27(S-4):384~391,1979
- 4) 吉田吉紀, 他:耳鼻咽喉科領域に於けるBacampicillinの使用経験Chemotherapy 27(S-4):392~394,1979
- 5) 松川純一, 他:耳鼻咽喉科領域感染症に対するBacampicillinの使用経験Chemotherapy 27(S-4):395~400,1979

- 6) 波多野努, 他:耳鼻咽喉科領域に於ける Bacampicillinの検討Chemotherapy 27(S-4):401~404, 1979
- 7) 三木文雄, 他: Bacampicillin に関する基礎的ならびに臨床的研究Chemotherapy 27(S-4):132~142, 1979
- 8) 名出頼男, 他:泌尿器科領域感染症に於ける Bacampicillin の臨床応用Chemotherapy 27(S-4):238~254, 1979
- 9) 木下治二:耳鼻咽喉科領域の感染症, 医学と薬学 9(4):1113~1120, 1983
- 10) 後藤修二:慢性副鼻腔炎の粘膜病理 耳喉 28(13):859~873, 1959
- 11) 小酒井望, 他:各種病原細菌の抗菌薬感受性の現状と将来 日本臨床39(1):4, 122~134, 1981

質 疑 応 答

質問 石田 稔(阪大)

組織型を分けての細菌検査成績をみせていただき大へん参考になった。組織型を分けるのがむずかしいと思うがどうされたか。

とる部位により異なる分類に入れざるを得ない症例があったか。

応答 大城和夫(兵庫医大)

病理組織型の分類は、一人の病理学者により判定してもらった。浮腫型、漫潤型は混存するものが多かったが、同程度のものは、混合型とし、その他のものは、どちらが有位であるかにより判定してもらった。