Aspoxicillin の耳鼻咽喉感染症に対する 筋肉内注射による基礎的並びに臨床的検討

三辺 武右衛門*・川久保 淳**・波井 弘一***

和田 昌士****

Fundamental and Clinical Studies of ASPC

Buemon Sanbe

(Kanto Teishin Hospital)

Jun Kawakubo

(Kosei Chuo General Hospital)

Koichi Shibui

(Asoka Hospital)

Masashi Wada

(Tokyo Rosai Hospital)

Fundamental and clinical studies of ASPC administered by intramuscular injection showed the following results.

- 1) When 1 g of ASPC was injected i.m. in patients with suppurative otitis media, the maximum concentration in the otorrhea fluid was $3.91 \sim 10.94 \mu\text{g/ml}$ 2 hours later. It was still maintained $1.12 \sim 2.06 \mu\text{g/ml}$ after 4.5 ~ 8.0 hours. After IV injection, the concentration in the otorrhea fluid reached its maximum ($5.09 \sim 29.69 \mu\text{g/ml}$) at 0.5 ~ 2 hours.
- 2) The minimum inhibitory concentration (MIC) of ASPC was tested with 10^6 cells/ml. The peak MIC was $3.13 \mu\text{g/ml}$ against *S. aureus* and $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ against *S. pyogenes* and *S. viridans*. The distribution of MIC against *E. coli*, *S. pneumoniae* and *S. nonhaemolyticus* was less than $6.25 \mu\text{g/ml}$.
- 3) ASPC was given to 32 patients with otorhinolaryngological infections, including 14 with acute tonsillitis, 9 with paranasal sinusitis and 5 with suppurative otitis media. The clinical effect was excellent in 15 cases, good in 8, fair in 3, poor in 4 and unknown in 2. Thus, the efficacy rate was 76.7%.
- 4) No side effects or abnormal laboratory findings were noted.

*関東通信病院耳鼻咽喉科

**厚生中央病院耳鼻咽喉科

***あそか病院耳鼻咽喉科

****東京労災病院耳鼻咽喉科

緒 言

Aspoxicillin (T A—058, 以下「ASPC」) は, 田辺製薬株式会社が開発した 6 位側鎖に N⁴-メチルー D-アスパラギンを有する新半合成ペニシリン剤である. 本剤はグラム陽性菌ならびに陰性菌に対し広範囲の抗菌活性を有し, 殺菌作用は比較的強く, また各種実験的感染症に対して優れた治療効果を示すことが認められている¹⁾²⁾³⁾.

本剤は白色の結晶または結晶性の粉末で, 水にやや溶けにくく, アルカリ性下でよく溶ける性状を有し, その化学構造式は図 1 に示す通りである.

C₂₁ H₂₇ N₅ O₇ S · 3H₂O (547.58)

化 学 名: (2S, 5R, 6R)-6-[(2R-2-(2R-2-amino-3-N-methyl carbamoyl-propionamido)-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylic acid trihydrate

図 1 ASPC の化学構造式

われわれは先に, 本剤を静注または点滴静注によって耳鼻咽喉科領域各種感染症の治療に適用し, 本剤が臨床効果にすぐれ, 安全性も高く, また本剤の耳鼻咽喉科各種領域への組織移行性が良好であると報告した⁴⁾.

今回は耳鼻咽喉感染症の治療に ASPC の筋注投与を行い, さらに筋注または静注をした際の耳漏中移行性についても検討したので, その成績を報告する.

抗 菌 力 試 験

1. 対象ならびに測定法

治療対象とした耳鼻咽喉科感染症患者の感染病巣からの分離菌につき, 本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に従って測定した⁵⁾.

2. 成績

ASPC の *S. aureus* 11株に対する MIC のピ

ークは 3.13 μg/ml にみられ, *S. epidermidis* の 2 株については 6.25 μg/ml, *S. pyogenes*, *S. viridans* に対する MIC のピークはそれぞれ ≤0.05 μg/ml, 0.39 μg/ml であった. *P. aeruginosa* に対してはみるべき抗菌性はなく, *E. coli* に対しては 1.56 μg/ml であった (表 1).

血清および耳漏中濃度

1. 対象ならびに測定法

成人の化膿性中耳炎を対象とした. 即ち AS-

PC 1g 筋注例 (0.5% 塩酸リドカイン 3 ml に溶解し, 緩徐に筋肉内投与) では慢性化膿性中耳

表1 ASPC に対する臨床分離菌の感受性分布

Organisms	No of Strains	MIC (μ g/ml)												
		≤ 0.05	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25.0	50	100	>100
<i>S. aureus</i>	11						2	5	2				2	
<i>S. epidermidis</i>	2								2					
<i>S. viridans</i>	10	1	1	1	4	1	2							
<i>S. pyogenes</i>	7	4	2		1									
<i>S. pneumoniae</i>	2			1		1								
<i>P. aeruginosa</i>	5									1	1	1	1	1
<i>S. nonhaemolyticus</i>	7				4	1	1		1					
<i>P. stuartii</i>	1										1			
<i>Micrococcus</i> sp	2			1				1						
<i>E. coli</i>	1						1							
<i>H. parainfluenzae</i>	2	1								1				

Inoculum size : 10^6 cells/ml

炎2例, ASPC 1g 静注例 (20ml の注射用蒸留水に溶解した後, 緩徐に one-shot 静注) では術後症例で炎症が鎮静した慢性化膿性中耳炎2例および大量の膿汁流出を認める慢性中耳炎の急性増悪を示す2例の合計6例について薬剤投与後一定時間毎に血清と耳漏を採取した。

耳漏の採取は滌紙 (直径6mm) を耳道中に挿入し, 十分に耳漏を滌紙にしみこませた。このようにして採取した測定用検体を直ちにドライアイスにて凍結し, 東京総合臨床検査センター研究部に急送して, 濃度測定を行った。さらにその測定値から血清および耳漏中濃度についての pharmacokinetic parameter を Gaus-Newton 法または Simplex 法を用いて算出した。

2. 血清中濃度

ASPC 1g 静注例では表2, 図2に示すように30分値は $45.32 \sim 87.5 \mu\text{g/ml}$ であり, 4時間値を測定できた2例においては各々 $6.65, 6.25 \mu\text{g/ml}$ の濃度が保持されていた。各症例における pharmacokinetic parameter の平均を算出

すると半減期 ($T_{1/2}$) は 1.27 hr , 曲線下面積 (AUC) は $158.4 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ であった。

これに対し ASPC 1g 筋注例では表3, 図3のごとく濃度のピークは投与後1時間に認められ, 各々 $68.75, 28.13 \mu\text{g/ml}$ の値であった。

静注例と同様に pharmacokinetic parameter を算出したところ $T_{1/2}$ の平均は 1.43 hr , AUCの平均は $162.7 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ であった。

3. 耳漏中濃度

ASPCを静注したとき, 耳漏中濃度のピークは投与後2時間までにあり, $5.09 \sim 29.69 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示していた。4時間値を測定し得た2例においては各々 $8.21, 1.42 \mu\text{g/ml}$ の濃度が認められた。

慢性中耳炎と慢性中耳炎急性増悪期の場合を比較すると急性増悪期において著明な薬剤移行が認められた。この結果は少数例ではあるものの本剤の耳漏中への移行が急性増悪期に特に高いことを示唆するものである。各症例の $T_{1/2}$ の平均は 1.99 hr , AUCの平均は $58.0 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ であった。

表2 ASPC の血清および耳漏中への移行性 (1 g 静注)

	No	症 例	時 間 (hr.)				
			0.5	1	2	3	4
血 清 中 濃 度 ($\mu\text{g/ml}$)	1	△	87.5	59.38	35.94	—	—
	2	○	45.32	23.44	12.5	—	6.65
	3	▲	75.0	50.0	26.57	—	6.25
	4	●	75.0	56.25	37.5	—	—
耳 漏 中 濃 度 ($\mu\text{g/ml}$)	1	△	8.6	17.19	13.29	—	—
	2	○	29.69	20.32	10.94	—	8.21
	3	▲	4.30	6.07	3.33	—	1.42
	4	●	3.33	4.30	5.09	—	—

図2 血清および耳漏中 ASPC 濃度 (1 g, 静注)

図3 血清および耳漏中 ASPC 濃度 (1 g 筋注)

表3 ASPC の血清および耳漏中への移行性 (1 g 筋注)

	No	症 例	時 間 (hr.)						
			0.5	1	2	3	4	4.5	8
血 清 中 濃 度 ($\mu\text{g/ml}$)	1	●	—	68.75	43.75	—	22.66	—	2.35
	2	■	24.22	28.13	15.63	10.55	—	6.07	—
耳 漏 中 濃 度 ($\mu\text{g/ml}$)	1	●	—	1.03	10.94	—	1.42	—	1.12
	2	■	1.76	3.52	3.91	3.03	—	2.06	—
外 耳 膿 汁 ($\mu\text{g/ml}$)	2	■	1.27	3.33	3.72	3.33	—	2.84	—

本剤 1g を筋注した場合、投与後の耳漏中濃度は表 3、図 3 に示す通りで、濃度のピークは投与後 2 時間 (10.94, 3.91 $\mu\text{g/ml}$) に認めら

れ、以後漸減するが 4.5, 8 時間後でもなお 2.06, 1.12 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を保持していた。T $\frac{1}{2}$, AUC は各々 2.30hr, 19.5 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ であった。

臨床成績

1. 対象患者

昭和 58 年 5 月から 59 年 3 月までの 11 ヶ月間に 関東通信病院, 厚生中央病院, あそか病院, 東京労災病院の耳鼻咽喉科を受診した耳鼻咽喉科領域各種感染症患者 32 例に対し, ASPC を筋注投与し治療を行った。

患者に対しては、あらかじめ試験内容について説明し、承諾の得られたもののみを対象とした。

ただし次のものは対象から除外した。

- 1) きわめて重篤な症例
- 2) ASPC 皮内反応陽性例
- 3) ペニシリン・セフェム系薬剤 (セファロスポリン系およびセフェマイシン系) に対して、過敏症の既往のある患者
- 4) 気管支喘息, 湿疹, 蕁麻疹などアレルギー性症状を起こしやすい体質を有する患者
- 5) 重篤な肝・腎機能障害もしくは血液異常のある患者
- 6) 妊娠または妊娠している可能性のある婦人, もしくは授乳婦
- 7) その他主治医が不適当と判断した患者

2. 投与量および方法

原則として, ASPC を 1 回 1 g, 1 日 2 回投与することとし, 1 バイアルを筋注用溶解液 3 ml (塩酸リドカイン 5 mg/ml 含有) に溶解後, 緩徐に筋注した。

投与に際しては、同一個所への反復投与はできるだけ避けるものとした。

3. 効果判定

臨床効果の判定は以下の如く行った。即ち、6 日以内の投与で治癒したものを著効(卅), 治癒までに 6 日以上投与を要したものや軽快したものを有効(十), 症状の改善がみられたが治癒にいたらなかったものをやや有効(+), それ

以外を無効(一)の 4 段階に判定した。

4. 成績

耳鼻咽喉科感染症 32 例に対し、本剤の筋注投与による臨床効果を検討した結果、全体では著効 15 例, 有効 8 例, やや有効 3 例, 無効 4 例および投与日数不足のため判定不能としたもの 2 例であり、有効以上と判定されたものは 76.7% (23/30 例) であった (表 4)。

1) 化膿性中耳炎における治療成績

急性中耳炎 1 例, 慢性中耳炎 4 例の計 5 例において有効 1 例, 無効 3 例, 投与 1 日間のみであるため判定不能としたもの 1 例であった。慢性中耳炎における無効の 3 例は *P. aeruginosa* を検出したもの 2 例, *S. aureus* の耐性菌 (MIC 100 $\mu\text{g/ml}$) の検出された 1 症例であった (表 5)。次に症例を示す。

症例 1 ■■■ 51 才 女 急性化膿性中耳炎 (図 4)

現病歴; 風邪に继发して 10 月 29 日から右耳の閉塞感, 難聴, 次いで耳痛を訴え, 11 月 1 日受診した。

現症; 体温 38.0°C のほかは一般所見正常であった。右鼓膜に発赤腫脹が認められたので, 鼓膜切開を行うと漿液～粘液性の耳漏が流出した。耳漏から菌培養して感受性試験を行った。白血球 8800, s-GOT 13 単位, BUN 8.2 mg/dl, 血沈 34mm (1h), CRP + 2 であった。

治療経過; ASPC 1g を筋注用溶解液 3 ml に溶解して, 1 日 2 回筋注して治療を行った。耳漏からは *S. epidermidis* と *Micrococcus* sp. が検出された。

ASPC に対する MIC は, それぞれ 6.25, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり, 投与 3 日目には耳漏が著しく減少した。6 日間, 総投与量 11 g の筋注によって耳漏は消退し, 鼓膜は乾燥して正常に復

表 4 疾患別臨床効果

	著 効	有 効	やや有効	無 効	判定不能	計
急性中耳炎	0	1	0	0	0	1
慢性中耳炎	0	0	0	3	1	4
急性副鼻腔炎	0	1	0	0	0	1
亜急性副鼻腔炎	1	1	0	0	1	3
慢性副鼻腔炎	0	0	3	0	0	3
術後性頬部囊腫 (副鼻腔炎)	0	0	0	1	0	1
鼻前庭蜂巣織炎	0	1	0	0	0	1
急性扁桃炎	12	2	0	0	0	14
急性扁桃炎 扁桃周囲炎	2	0	0	0	0	2
扁桃周囲膿瘍 扁桃炎	0	2	0	0	0	2
計	15	8	3	4	2	32
	76.7% (23/30)					

表 5 ASPC 投与症例一覧表 (中耳炎)

No.	患者氏名	性	年齢	診断名	重症度	検出菌*	MIC* (ASPC)	ASPC 投与量 (1日量)	投与期 間(日)	総投与 量(g)	細菌学 の効果	臨床 効果	副作用 ・備考
1		F	51	急性化膿性 中耳炎	重症	<i>S. epidermidis</i> <i>Micrococcus</i> sp no growth	6.25 3.13	1g × 2 1g × 1	4 3	11	消失	有効	なし
2		M	33	慢性化膿性 中耳炎	重症	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	100 25 12.5 50 6.25	1g × 2 1g × 1	5 1	11	菌交代	無効	なし
3		M	29	慢性化膿性 中耳炎	中等度	<i>P. stuartii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. stuartii</i> <i>P. aeruginosa</i>	25 >100	1g × 2 1g × 1	2 2	6	存続	無効	なし
4		M	30	慢性化膿性 中耳炎	重症	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	100 100	1g × 2	6	12	存続	無効	なし
5		F	63	慢性化膿性 中耳炎	中等症	<i>S. aureus</i> 未 検	3.13	1g × 2 1g × 1	1 1	3	判定 不能	判定 不能	なし

* Before
After

図4 51歳，女，急性化膿性中耳炎（右）

し，治癒したので有効と判定した．投与4日位では *S. aureus* (MIC 3.13 μg/ml) が検出されたが，本剤6日間投与後には菌が陰性化した．治療後は白血球 5800，s-GOT 15単位，BUN 8.4mg/dl，血沈 20mm (1h)，CRP + 1となった．その他の臨床検査値に異常はなく，副作用症状も認められなかった．

症例4 30才 男 慢性化膿性中耳炎急性増悪症，急性乳様突起炎

現病歴；20才頃から慢性化膿性中耳炎に罹患し，11月下旬風邪に継発して耳漏が多量に流出，疼痛を訴え，12月10日に受診した．

現症；体温 38.7°C，顔貌に生気がみられない．右耳からは膿性耳漏が多量に流出，また外耳入口部に小指頭大の膿瘍が形成された．そのため鼓膜は初診時に観察することが困難であった．白血球 10200，s-GOT 12単位，BUN 9.4 mg/dl，血沈 13mm (1h)，CRP + 1であった．レ線では右乳様突起部に軽度の陰影が認められた．

治療経過；耳漏からは *S. aureus* が検出された．ASPC 1g を筋注用溶解液に溶解して朝夕2回筋注して治療を行った．6日間，計12gの投与を行ったが耳漏には著変はみられなかったので本剤の投与を中止した．ASPCの *S. aureus* に対するMICは100 μg/mlと耐性を示した．また治療後の白血球は11500，s-GOT 18単位，BUN 10.2 mg/dl，血沈 5mm (1h)，CRPは－になった．また，特に副作用症状はなく，治療前後の臨床検査値にも異常所見が認められなかった．

2) 副鼻腔炎における治療成績

急性副鼻腔炎1例，亜急性副鼻腔炎3例，慢性副鼻腔炎（鼻茸併発）3例，術後性頬部囊腫1例，鼻前庭蜂巣織炎1例，計9例のうち1例は1日の投与のみで来院しなかった．この1例を除く8例についての治療成績は著効1例，有効3例，やや有効3例，無効1例であった（表6）．やや有効の慢性副鼻腔炎3例のうち1例は *S. aureus* (MIC 3.13 μg/ml) を検出し，

表 6 ASPC 投与症例一覧表 (副鼻腔炎)

No.	患者氏名	性	年齢	診 断 名	重症度	検 出 菌*	MIC* (ASPC)	ASPC 投与量 (1 日量)	投与期 間(日)	総投与 量(g)	細菌学 的効果	臨床 効果	副作用 ・備考
1	[redacted]	F	21	急性副鼻腔 炎	重症	<i>S. pneumoniae</i> no growth	≤0.2	1 g × 2 1 g × 1	3 2	8	消失	有効	なし
2		F	28	亜急性副鼻 腔炎 (亜急性上 顎洞炎)	重症	<i>S. aureus</i> no growth	3.13	1 g × 2 1 g × 1	3 3	9	消失	著効	なし
3		M	48	亜急性副鼻 腔炎	重症	<i>S. aureus</i> no growth	1.56	1 g × 2	6	12	消失	有効	なし
4		M	16	亜急性副鼻 腔炎	中等症	<i>S. aureus</i> 未 検	3.13	1 g × 1	1	1	判定 不能	判定 不能	なし
5		M	31	慢性副鼻腔 炎 (鼻茸切除 (鼻内篩骨洞 開放術)	軽症	<i>S. aureus</i> 未 検	3.13	1 g × 2	3	6	判定 不能	やや 有効	なし
6		M	29	慢性副鼻腔 炎 (鼻茸切除 (鼻内篩骨洞 開放術)	軽症	分離せず	—	1 g × 2	3	6	判定 不能	やや 有効	なし
7		F	24	慢性副鼻腔 炎 (鼻茸切除 (鼻内篩骨洞 開放術)	軽症	分離せず	—	1 g × 2	3	6	判定 不能	やや 有効	なし
8		M	38	術後性頬部 膿腫 (副鼻 腔炎)	中等症	分離せず	—	1 g × 2	4	8	判定 不能	無効	なし
9		M	41	鼻前庭部蜂 巣織炎・鼻 癌	重症	<i>S. aureus</i> no growth	6.25	1 g × 2 1 g × 1	3 2	8	消失	有効	なし

* Before

After

他の 2 例は検査を実施しなかった。これらの症例は鼻茸を切除し、鼻内手術施行後本剤を投与した症例であった。また術後性頬部膿腫の症例では菌が検出されず無効であった。

次に症例を例示する。

症例 2 [redacted] 28 才 女 亜急性副鼻腔炎
(亜急性上顎洞炎)

現病歴；風邪に継発して10月3日頃から膿性鼻漏が多量に流れ出るため、受診した。CEX 1.5g/日、10日間の投与と酵素剤の併用療法を行ったが無効であった。

そこで10月31日から本剤による治療を開始した(図5, 図6)。

現症；一般所見は正常で、右鼻腔の甲介粘膜は発赤腫脹し、中鼻道から膿性鼻漏が著明に認められ、左上顎洞にはびまん性の陰影が認められた。鼻漏から菌を分離し感受性試験を行った。白血球 11000, s-GOT 19 単位, BUN 9.2mg/dl, 血沈 14mm (1h), CRPは±であった。

治療経過；鼻漏からは *S. aureus* を検出し、そのMICは 3.13μg/ml であった。本剤を1

図5 28歳，女，亜急性性副鼻腔炎

図6 28歳，女，左亜急性性上顎洞炎

回 1 g, 1 日 2 回 5 日間, 計 9 g の投与によって鼻粘膜の腫脹は減退し, 鼻閉塞が改善し, 鼻漏は消退し著効を収めることができた. 治療後の副鼻腔のレ線像では, 上顎洞の陰影は消退した. 白血球 9400, s-GOT 17 単位, BUN 9.3 mg/dl, 血沈 7 mm (lh), CRP は - となった. 特に副作用はなく, 治療後の臨床検査値にも異常所見はみられなかった.

症例 9 ■■■ 41 才 男 鼻前庭蜂巣織炎

現病歴; 体温 37.4°C のほか一般所見は正常であった. 左鼻には鼻癰あり, 鼻前庭部は腫脹し硬結が認められており圧痛を訴えた.

白血球 8300, s-GOT 16 単位, BUN 8.4 mg/dl, 血沈 2 mm (lh), CRP ± であった.

治療経過; ASPC の皮内反応テストは陰性で鼻漏からは *S. aureus* が検出され, その MIC は 6.25 μg/ml であった. 本剤 1 回 1 g 1 日 2 回の筋注を行い, 5 日間, 計 8 g の投与後局所の疼痛, 腫脹は消退し奏効した. 治療後の白血球は 6500, s-GOT 18 単位, BUN 9.8 mg/dl であり, またその他の臨床検査値に異常所見はなく, 副作用もみられなかった.

3) 急性扁桃炎における治療成績

急性扁桃炎 14 例, 扁桃周囲炎 2 例, 扁桃周囲膿瘍 2 例の計 18 症例に本剤による筋注治療を行い, 著効 14 例, 有効 4 例の成績を収めることができた. 特に副作用は認められなかった (表 7). 次に症例を例示する.

症例 7 ■■■ 70 才 女 急性扁桃炎

現病歴; 3 日前から咽頭痛を発し, 痛みが増強してきたので, 11 月 7 日に受診した.

現症; 体温 37.8°C, そのほか一般所見は正常

であった. 口蓋扁桃は著明に発赤腫脹し, 数個の腺窩栓塞が認められた. 腺窩から菌を分離し感受性試験を行った. 白血球 8500, s-GOT 23 単位, BUN 8.3 mg/dl, 血沈 6 mm (lh), CRP ± であった (図 7).

治療経過; 扁桃からは *S. pyogenes*, *E. coli*, *S. aureus*, *S. viridans* が検出され, これらの菌に対する ASPC の MIC はそれぞれ 0.39, 1.56, 6.25, 1.56 μg/ml であった. 本剤 1 日量 2 g (分 2) 3 日間, 総量 5 g の投与で, 諸症状は消退し, 著効を収めた. 特に副作用は認められず, 治療後の白血球は 5300, s-GOT 24 単位, BUN 10.2 mg/dl, 血沈 4 mm (lh), CRP ± で, 臨床検査値に異常所見はみられなかった.

症例 16 ■■■ 31 才 男 扁桃周囲炎

現病歴; 3 日前から咽頭痛, 嚥下痛を訴え, 39.2°C の発熱があり 11 月 15 日受診した.

現症; 体温 39.3°C, 顔貌苦悶状で生気がみられない. 左扁桃は特に発赤し, 前口蓋弓部が著しく腫脹し, 咽頭痛, 嚥下痛は著明であった. 白血球 13000, s-GOT 16 単位, BUN 9.2 mg/dl, 血沈 43 mm (lh), CRP + 6 であった.

治療経過; 扁桃からは *S. pyogenes* が検出され, その MIC は $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ であった. 本剤 1 日 2 g を 2 回に分けて筋注して治療を行った. 3 病日には症状著明に改善し, 5 日間総量 10 g の投与で著効を収め治癒した. 治療後白血球は 8500, s-GOT 18 単位, BUN 10.3 mg/dl, 血沈 18 mm (lh), CRP + 2 で臨床検査値に異常所見はなく, 特に副作用も認められなかった.

副 作 用

本剤で治療した 32 例において, ASPC による皮内反応テストは全例陰性で局所反応もなく, 発疹などアレルギー症状などの副作用もなかつ

た. また治療前後の臨床検査値は表 8 に示すように治療後の臨床検査値には特に異常所見はみられなかった.

表7 ASPC 投与症例一覧表 (扁桃炎)

No.	患者氏名	性	年齢	診断名	重症度	検出菌*	MIC* (ASPC)	ASPC 投与量 (1日量)	投与 期間 (日)	総投 与量 (g)	細菌学 の効果	臨床 効果	副作用 ・備考
1		M	27	急性扁桃炎	中等症	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. nonhaemolyticus</i> no growth	0.78 1.56	1 g × 2 1 g × 1	2 1	5	消失	著効	なし
2		M	20	急性扁桃炎	中等症	<i>S. nonhaemolyticus</i> <i>S. viridans</i> no growth	0.39 0.78	1 g × 2 1 g × 1	2 1	5	消失	著効	なし
3		M	48	急性扁桃炎	中等症	<i>S. nonhaemolyticus</i> <i>S. viridans</i> no growth	0.78 0.39	1 g × 2 1 g × 1	3 1	7	消失	著効	なし
4		M	15	急性扁桃炎	中等症	<i>S. pyogenes</i> no growth	0.1	1 g × 2 1 g × 1	2 2	6	消失	著効	なし
5		M	36	急性扁桃炎	中等症	<i>S. viridans</i> <i>S. nonhaemolyticus</i> no growth	0.39 6.25	1 g × 2 1 g × 1	4 1	9	消失	有効	なし
6		F	61	急性扁桃炎	中等症	<i>S. viridans</i> <i>S. nonhaemolyticus</i> no growth	≤0.05 0.39	1 g × 2 1 g × 1	2 2	6	消失	著効	なし
7		F	70	急性扁桃炎	中等症	<i>S. pyogenes</i> <i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>S. viridans</i> no growth	0.39 1.56 6.25 1.56	1 g × 2 1 g × 1	2 2	6	消失	著効	なし
8		M	28	急性扁桃炎	中等症	<i>S. aureus</i> no growth	3.13	1 g × 2 1 g × 1	2 2	6	消失	著効	なし
9		F	34	急性扁桃炎	中等症	<i>S. pyogenes</i> no growth	0.1	1 g × 2 1 g × 1	2 2	6	消失	著効	なし
10		M	41	急性扁桃炎	中等症	<i>S. viridans</i> no growth	0.39	1 g × 2	3	6	消失	著効	なし
11		F	40	急性扁桃炎	中等症	<i>S. pyogenes</i> <i>Micrococcus</i> sp no growth	≤0.05 0.2	1 g × 2 1 g × 1	2 2	6	消失	著効	なし
12		F	24	急性扁桃炎	中等症	<i>S. aureus</i> <i>S. viridans</i> <i>S. nonhaemolyticus</i> no growth	1.56 0.2 0.39	1 g × 2	4	8	消失	著効	なし
13		F	29	急性扁桃炎	中等症	<i>S. pyogenes</i> no growth	≤0.05	1 g × 2	5	10	消失	著効	なし

表 7 (つづき)

No.	患者氏名	性	年齢	診 断 名	重症度	検 出 菌*	MIC* (ASPC)	ASPC 投与量 (1日量)	投与 期間 (日)	総投 与量 (g)	細菌学 の効果	臨床 効果	副作用 ・備考
14		F	36	急性扁桃炎	中等症	<i>H. parainfluenzae</i> <i>H. parainfluenzae</i> <i>S. viridans</i> <i>S. viridans</i> no growth	12.5 ≤0.05 1.56 0.39	1 g × 2	3	6	消失	有効	なし
15		F	28	急性扁桃炎 扁桃周囲炎	重症	<i>S. pyogenes</i> no growth	≤0.05	1 g × 2 1 g × 1	3 2	8	消失	著効	なし
16		M	31	急性扁桃炎 扁桃周囲炎	重症	<i>S. pyogenes</i> no growth	≤0.05	1 g × 2 1 g × 1	4 2	10	消失	著効	なし
17		M	20	扁桃周囲膿瘍	重症	分離せず	—	1 g × 2	5	10	判定 不能	有効	なし
18		M	22	扁桃周囲膿瘍	中等症	<i>S. viridans</i> <i>S. nonhaemolyticus</i> no growth	0.1 0.39	1 g × 2	4	8	消失	有効	なし

* Before

After

図 7 70歳, 女, 急性扁桃炎

表 8 臨床検査値

No.	患者氏名	疾 患	性	R B C		Hb		Ht		WBC		GOT		GPT		BUN		血清 creatinine		Al-Pase	
				投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
1		中 耳 炎	F	400	405	12.5	12.2	39	38	8800	5800	13	15	—	—	8.2	8.4	0.92	0.92	—	—
2			M	496	485	15.1	14.7	45	43	7900	7500	17	19	—	—	14.5	16.3	1.02	1.03	—	—
3			M	439	430	14.0	13.6	43	41	8800	7700	14	17	—	—	11.0	11.2	0.92	0.93	—	—
4			M	456	453	14.0	14.3	43	43	10200	11500	12	18	12	17	9.4	10.2	0.94	1.10	—	—
5			F	423	—	12.0	—	39	—	8500	—	13	—	—	—	8.3	—	0.89	—	—	—
1		副鼻腔炎	F	428	410	13.0	12.5	40	38	9100	7000	25	27	—	—	11.2	12.0	0.75	0.78	—	—
2			F	430	419	13.0	12.7	42	40	11000	9400	19	17	11	10	9.2	9.3	0.71	0.68	—	—
3			M	438	457	14.0	14.0	44	44	15000	9900	20	20	20	20	12.0	11.7	0.91	0.82	—	—
4			M	425	—	13.0	—	40	—	8500	—	17	—	—	—	9.8	—	0.85	—	—	—
9			M	453	445	14.7	14.0	45	42	8300	6500	16	18	—	—	8.4	9.8	0.90	0.90	—	—
1		扁桃炎	M	516	500	15.1	14.7	44	42	15600	9500	22	24	—	—	9.3	10.4	0.94	0.94	—	—
2			M	531	520	15.6	14.6	45	42	8400	7200	19	21	—	—	9.8	11.0	0.79	0.80	—	—
3			M	538	505	16.2	15.2	48	46	15000	9500	21	24	—	—	13.2	13.8	0.92	0.94	—	—
4			M	428	420	13.2	13.0	40.5	40	8900	7500	13	15	—	—	9.0	11.0	0.87	0.89	—	—
5			M	415	405	13.9	13.0	43	42	9300	7600	35	38	—	—	10.9	12.8	0.80	0.88	—	—
6			F	382	380	11.2	11.0	36	35	5000	5100	15	17	—	—	8.2	9.1	0.96	0.98	—	—
7			F	375	370	11.4	11.1	36	35	8500	5300	23	24	—	—	8.3	10.2	0.94	0.95	—	—
8			M	563	550	16.6	15.2	50	47	6500	6300	25	27	—	—	7.8	8.2	0.82	0.85	—	—
9			F	451	445	13.6	13.0	43	42	6700	6000	16	16	9	10	8.2	9.3	0.74	0.74	—	—
10			M	470	460	13.7	13.0	44	42	13000	9000	19	21	—	—	9.8	10.2	0.91	0.91	—	—
11			F	427	420	12.4	12.0	40	39	13600	8500	21	24	11	12	9.1	11.2	0.86	0.86	—	—
12			F	458	443	13.3	12.8	42	39	11800	7800	8	10	3	3	13.5	18.1	0.74	0.62	6.20	5.10
13			F	499	503	13.7	14.0	43	41	18200	10100	23	8	13	7	7.8	8.3	0.78	0.61	7.00	6.10
15			F	474	487	14.7	15.2	47	48	10600	9300	14	18	—	—	8.6	9.2	0.65	0.70	—	—
16			M	463	445	14.3	13.3	43	41	13000	8500	16	18	11	11	9.2	10.3	0.96	0.97	—	—
17			M	501	515	15.5	15.6	47.2	48.2	12300	8200	12.3	15.0	5.9	5.9	7.9	11.1	0.93	0.89	6.30	6.61
18			M	501	505	16.6	16.7	48.4	47.6	13200	7300	13.6	12.9	5.1	5.1	5.6	13.7	0.97	0.96	3.32	4.89

考

ASPC は側鎖にアミノ酸残基を導入した新半合成ペニシリン剤であり, グラム陽性菌および陰性菌に対し有効な広範囲ペニシリン剤で, 作用は殺菌的である. また実験的感染症に対する効果が高いことも特徴とされている.

今回の検討で耳鼻咽喉感染病巣より分離された *S. aureus* に対する M I C のピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ にみられ, その他 *S. pyogenes*, *S. viridans* に対する M I C のピークは, それぞれ $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$, $0.39 \mu\text{g/ml}$ にみられた.

グラム陰性菌のうち *P. aeruginosa* に対して, みるべき抗菌性はなかったが *S. pneumoniae*, *S. nonhaemolyticus* および *E. coli* に対する M I C は $0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ であった.

本剤静注時における血清中濃度, 耳漏中濃度は表 2 に示す結果が得られており, 血清中濃度の $T_{1/2}$ は 1.27 hr , AUC $158.4 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$, 耳漏中濃度では最高値が $5.09 \sim 29.69 \mu\text{g/ml}$ であり, $T_{1/2}$ 1.99 hr , AUC $58.0 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ であった.

ASPC 1g 筋注時においては最高血清中濃度は投与後 1 時間の $28.13 \sim 68.75 \mu\text{g/ml}$ であった. また耳漏中濃度においては 2 時間値 ($3.91 \sim 10.94 \mu\text{g/ml}$) にピークが認められた. 各症例の血清中濃度と耳漏中濃度 (表 3) の $T_{1/2}$, AUC は各々 1.43 , 2.30 hr および 162.7 , $19.5 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ であった.

第30回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム¹⁾の結果から求めた *S. aureus* に対する本剤の 75% M I C は $6.25 \mu\text{g/ml}$, *S. epidermidis* $6.25 \mu\text{g/ml}$, *S. tyogenes* $0.1 \mu\text{g/ml}$, *H. influenzae* $0.2 \mu\text{g/ml}$ となり, これらを考え合わせると本剤は十分な濃度で局所に移行しているこ

按

とが推察され, 効果が期待される.

耳鼻咽喉感染症 32 例のうち 2 例 (1~2 日で治療を中止した) を除外した 30 例に対する本剤の治療成績は著効 15 例, 有効 8 例, やや有効 3 例, 無効 4 例であった. そのうち慢性副鼻腔炎に鼻茸を併発した 3 例は, 手術後投与されたものである. これらの症例は本来, 抗生物質薬効評価にはあまり適当な症例であるとは言えぬ難治性のものであるが, やや有効の成績を収めている. また術後性頬部嚢腫についても同様, 抗生物質投与のみによって治癒する疾患ではないため, 余り適当な症例と考えられない. これら 4 例をのぞいた 26 例の治療効果をみると, 著効 15 例 (57.7%), 有効 8 例 (30.8%), 無効 3 例 (11.5%) で, 有効率 88.5% の成績であった.

無効例の慢性化膿性中耳炎の 3 例のうち, 2 例は *P. aeruginosa* 検出例であり, 他の 1 例は乳様突起炎を併発した症例で *S. aureus* が検出され, 本剤の M I C は $100 \mu\text{g/ml}$ の耐性菌であった.

副作用はなく, 本剤による皮内反応テストは全例 (32 例) が陰性であった.

ASPC の筋肉内注射は塩酸リドカインに溶解して, 疼痛なく実施され, 静脈注射や点滴静注に比較して簡単に行われる特徴があり, 血中濃度は 8 時間以上有効濃度を保持することが確認された. また抗菌力に関しては *P. aeruginosa* を除いたグラム陽性菌ならびに陰性菌に有効な抗菌力を有している.

以上のことから, ASPC の筋注は, 静注または点滴静注の場合と同様に耳鼻咽喉科領域の感染症に対して十分な治療効果を期待できる抗生物質であると考えられる.

文

- 1) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ, TA-058, 1982 (東京).
- 2) 西野武志, 石井信男, 谷野輝雄: 半合成ペニシリン系抗生物質 TA-058 に関する細菌学的評価.

献

- Chemotherapy 32 (S-2): 47~66, 1984.
- 3) 五島瑳智子, 宮崎修一, 辻 明良, 小川正俊, 金子康子, 桑原章吾: 新広域半合成ペニシリン剤 TA-058 の *in vitro*, *in vivo*, 細菌学的評価.

Chemotherapy 32(S-2):20~35, 1984.

- 4) 三辺武右衛門, 上田良穂, 岡田 淳, 稻福盛栄:
TA-058 の耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床
試験成績. Chemotherapy 32(S-2):755~
763, 1984.
- 5) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC)

測定法再改訂について. Chemotherapy 29:76
~79, 1981.

原稿到着: 昭和59年11月13日 急載
別刷請求先: 三辺武右衛門
〒141 東京都品川区東五反田5-9-22
関東通信病院耳鼻咽喉科