

## 呼吸器感染症に対する Bacampicillin の使用経験

小林宏行・北本 治

杏林大学医学部第一内科学教室

### はじめに

Bacampicillinは、それ自身非常に低い抗菌力しか呈さない薬剤であるが、経口投与により加水分解され、Ampicillinとなり強い抗菌力を呈するとともに、同量のAmpicillin投与と比較して比較的高い血中濃度が維持される特長を有するとされている<sup>1,2)</sup>。

その臨床効果の検討はAstra社を中心にはじめられているが、これら報告<sup>3)</sup>によるとBacampicillinの1日2回投与とAmpicillinの3回投与を比較し、Bacampicillinにおいて少なくとも同等以上の成績が得られたとされている。しかしながら、本邦における本剤の臨床検討はほとんどなされておらず、以上の血中濃度の有意性を背景に、昨今、真下教授を中心に臨床例の集積が開始されたところである。

著者らも、かかる臨床研究の一つとして、肺炎および慢性気管支炎再燃例に対して本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

### 対象と方法

成人の肺炎10例、ならびに慢性気管支炎再燃8例を対象に、本剤1日投与量1.0g(ABPC力価)(250mg×4)を8~16日間、経口投与した。原則として本剤使用前後における、喀痰中細菌検査、胸部X線像、末梢血および血液生化学、尿所見等ならびに臨床症状を観察した。成績の判定は、各個所見については7日後、総合効果は本剤使用後にこれを行った。

### 成 績

#### 1. 症例の呈示 (Table 1)

症例1：2日前より咳嗽、喀痰、発熱37.8°C、X線所見にて左下肺野の肺炎を指摘され本剤使用、3日後より下熱、8日後臨床症状および胸部X線陰影の消失をみ、著効と判定された。

症例2：4日前より咳嗽、喀痰あり、1日前発熱38.5°C、X線所見で右下肺野に陰影をみとめ肺炎と診断、本剤使用、4日後平熱化、7日後のX線像で陰影の縮少を

みとめ13日後ほぼ消退した。咳嗽は残存したが、この時点で治療目的を達成したものとみとめ本剤投与を中止した。有効と判定。

症例3：1週間前より上気道症状あり1日前37.4°Cの発熱、X線所見にて左下肺野の肺炎と診断、本剤使用、2日後平熱化、7日後、陰影の有意消退をみとめ12日後、臨床症状および陰影の消失をみとめた。有効と判定した。

症例4：1日前より咳嗽、喀痰(血痰)発熱37.6°C、胸部X線にて左下肺野の陰影をみとめ肺炎と診断、本剤使用、3日後平熱化、4日後より症状の消失をみとめ、7日後、陰影もほぼ消退した。念のためさらに7日間本剤を使用した。症状消失および陰影消退が早期であったことより効果は著効と判定された。

症例5：3日前より頭重感あり、1日前発熱、咳嗽・喀痰あり来院した。体温38.4°C、胸部X線にて右下肺野の肺炎と診断、本剤使用、4日後、陰影に著変はなかったが平熱化、8日後、咳嗽は残存していたが陰影の有意消退をみた。有効と判定。

症例6：4日前より咳嗽、喀痰、息切れが出現、1日前より発熱38°Cとなり来院、X線上、右下肺野に均質性陰影をみとめた。本剤使用4日後平熱化、7日後、咳嗽・喀痰は消失したが陰影は縮少傾向を呈したのみで残存、16日後陰影の消失をみた。有効と判定。

症例7：3日前より咳嗽・喀痰あり来院。発熱37.2°C、右下肺野に陰影をみとめ肺炎と診断、本剤を使用した。3日後平熱化、7日後陰影の有意縮少がみられたが、咳嗽・喀痰残存、14日後これら症状、所見はほぼ消失した。有効と判定。

症例8：基礎に慢性肝炎の先在例である。10日前より咽頭痛、発熱あり、市販の総合感冒剤を内服していたが、4日前より咳嗽・喀痰が増加し来院した。体温37.4°C、X線所見から右下肺野の肺炎と診断、本剤を使用した。使用2日後喀痰消失、5日後平熱化、10日後咳嗽は残存したが陰影はほぼ消退した。有効と判定。

症例9：基礎に肺癌が先行していた例である。約3日前より咳嗽・膿性痰が増加、発熱37.4°C、胸部X線上左

Table 1 Results of clinical and laboratory findings

Case	Disease	Period	Causative organism	Fever	Sputum	X-ray	WBC	GOT	GPT	Al-p	BUN	Creat.	Side effect	Clinical effect	Complication
1. 32 y F	Pn	8	( $\beta$ -Strept.)	++	++	I	13,100 9,300	23 23	23 21	9.3 9.0	14 16	0.4 0.6	—	Excell.	—
2. 32 y F	Pn	13	?	++	++	II	6,300 7,300	15 14	8 7	9.1 9.1	11 14	0.8 0.8	—	Good	—
3. 54 y M	Pn	12	?	+	+	II	6,200 5,100	28 19	24 18	7.0 8.1	11 9	0.6 0.4	—	Good	—
4. 30 y M	Pn	14	(S.aur.)	++	++	I	12,400 5,800	24 23	19 12	7.1 8.4	11 13	0.9 0.9	—	Excell.	—
5. 73 y F	Pn	8	?	++	+	II	6,500 8,200	14 18	16 13	5.2 5.6	13 12	1.2 1.0	—	Good	—
6. 52 y F	Pn	16	( $\beta$ -Strept.)	+	++	II	6,500 7,700	14 14	16 12	7.6 6.8	12 11	0.7 0.8	—	Good	—
7. 55 y F	Pn	14	?	+	+	II	5,100 6,000	26 22	24 21	7.6 /	13 /	0.9 0.8	—	Good	—
8. 37 y M	Pn	10	(Enter.)	+++	++	II	6,900 5,700	81 66	105 121	29.0 20.1	9 15	1.3 1.2	—	Good	Hepatitis
9. 68 y M	Pn	10	E. coli	+	++	III	10,600 10,300	24 23	7 8	12.6 11.9	11 19	1.2 1.2	Appetite ↓	Poor	Pulmonary ca.
10. 24 y M	Pn	10	Mycoplasma	++	+	II	8,300 7,800	21 17	16 13	7.0 8.4	12 9	0.6 0.4	—	Good	—
11. 68 y F	CB	14	Kleb. pn.	+	+	II	5,600 5,600	18 18	10 14	11.6 10.9	19 18	0.8 0.9	—	Good	—
12. 62 y F	CB	8	?	+	++	0	4,700 5,200	26 44	18 28	8.9 11.9	13 11	1.0 1.1	GOT ↑	Poor	—
13. 62 y F	CB	14	H. influenza	—	++	III	8,200 7,400	18 18	16 12	2.1 6.4	12 9	0.4 0.8	—	Good	Ectasia
14. 37 y F	CB	14	Klebsiella	—	++	III	7,400 7,200	19 16	16 14	7.4 7.4	13 12	0.6 0.4	—	Poor	—
15. 68 y F	CB	8	S.aur. $\beta$ -Strept.	+	+	III	5,100 6,200	19 17	24 19	11.8 12.6	14 16	0.9 1.1	—	Good	—
16. 71 y M	CB	14	Klebsiella Ps. aerug.	+	++	III	6,400 6,200	24 18	24 12	8.4 10.2	12 14	0.9 1.1	—	Poor	Ectasia
17. 60 y F	CB	8	Kleb. pn. (Serratia)	+	++	II	16,200 8,400	24 19	24 18	9.6 8.2	16 16	0.8 0.8	—	Good	Ectasia
18. 66 y F	CB	14	H. influenza	+	+	II	7,500 6,500	26 30	12 21	9.2 7.8	20 18	1.1 1.0	—	Good	Ectasia

Fever (—) under 37.0°C, (+) 37.0–37.9°C, (++) 38.0–38.9°C, (+++) more than 39.0°C

Sputum (—) negative, (+) under 10ml, (++) 10–50ml, (+++) more than 50ml

CB: Chronic bronchitis

Pn: Pneumonia

下肺野に肺癌陰影あり、今回右中葉に肺炎陰影出現、喀痰中に、*E. coli* 多数、本剤使用4日後膿性痰消失、7日後右中葉部陰影の有意縮少をみたが微熱持続、10日後陰影が再び増強、DKBに変更、さらにSBPC等を用い3週後陰影は消失した。なお、本例は本剤内服3日後より食欲不振を訴えかつ中止後本障害は消失した。発熱が残存したこと、陰影の再燃から本例は無効例と判定された。

症例10：2日前より発熱、咳嗽・喀痰あり来院した。胸部X線所見から右下肺野の肺炎と診断された。体温38.5℃、白血球8300、本剤使用4日後平熱化、8日後咳嗽は残存したが、陰影はほぼ消退した。また、8日後の検索でマイコプラズマCF抗体の上昇(×4→×64)をみたことより本例はマイコプラズマ肺炎と診断されたが、臨床像の早期改善という点、および従来からの約束から、本例は有効と判定された。

症例11：慢性気管支炎再燃例である。5日前より膿性痰増加し来院、体温37.2℃、X線上下肺野に浸潤陰影の増強をみとめた。本剤使用2日後平熱化、4日後膿性痰消失、7日後のX線像で陰影は消退傾向をみたが未だ残存、さらに7日間連用し14日後浸潤陰影はほぼ消失した。有効と判定。

症例12 慢性気管支炎にて通院中、3日前より喘鳴・膿性痰出現来院した。胸部X線上の所見は従来のそれと変化なく両下肺野に小粒状・斑状陰影および tram line をみとめるのみであった。再燃例と診断、本剤を8日間連用したが膿性痰残留し、無効と判定、以後入院しミノサイクリン静注により症状は消失した。

症例13：気管支拡張症をともなった慢性気管支炎にて外来通院中、3日前より膿性・血痰が出現し来院した。X線所見は症例12とほぼ同程度で今回とくに著変はなかったが再燃例として本剤を使用した。2日後血痰は消失、4日後膿性痰も消失した。本剤14日間連用し、症状の再燃をみないことから有効と判定した。

症例14：いわゆるびまん性汎細気管支炎例である。約1週前、上気道症状あり以後、咳嗽・膿性痰増加、同時に喘鳴、息切れが出現、来院した。X線所見は従来とほぼ不変で全肺野に散布する小粒状・斑状陰影がみとめられた。本剤使用3日後より、喀痰量減少、喘鳴の軽減をみとめたが7日後頃より再びこれら症状の増悪が呈された。14日間連用したが、症状の有意改善がみられず本例は無効と判定された。以後、セファレキシン、ST合剤錠等の併用により漸次症状の改善傾向をみたが、咳嗽・喀痰等の消失はみられなかった。

症例15：慢性気管支炎にて通院中、約1週間前より、咳嗽・喀痰増加、X線上従来の慢性気管支炎所見

(Dusty Lung)と著変はなかった。体温37.4℃。再燃例と診断、本剤を使用した。1日後平熱化、4日後喀痰量減少しほぼ従前の状態に復した。8日間連用したが症状の再燃はみられず、本例は有効と判定された。

症例16：気管支拡張症が確認されている慢性気管支炎例である。7日前上気道症状あり、近医でジョサマイシンの投与をうけたが膿性痰、息切れ、喘鳴等が漸増し来院した。体温37.3℃、胸部X線上、とくに左下肺野に小斑状陰影の増加をみとめ再燃例と診断、本剤を使用した。3日後膿性痰、喘鳴の減少さらに平熱化をみたが7日後のX線所見は不変であった。引き続き本剤使用、10日後より、再び発熱、喀痰量増加をみとめた。14日後X線所見に悪化像はみられなかったが、無効と判定し本剤投与を中止した。以後入院CS 1170使用2週後軽快退院した。

症例17：2年前より咳嗽・喀痰持続し、4日前より膿性痰、喘鳴増加、2日前より発熱来院した。体温37.5℃、X線上下肺野に従前から存在していたと考えられる小結節陰影のほかに小斑状陰影の散布をみとめ慢性気管支炎再燃と診断、本剤を使用した。2日後喀痰量著明減少、3日後平熱化し、7日後X線像の改善をみ有効と判定した。以後、ミノサイクリン、ST合剤錠等の併用を施行、さらに小康が維持された。

症例18 慢性気管支炎にて通院中、2週間ほど前より、漸増する喀痰・息切れがあり来院した。体温37.6℃、左下肺野に小斑状散布性陰影の出現がみられ再燃例と診断、本剤を使用した。4日後平熱化と同時に喀痰量減少、7日後のX線所見でこれら散布性陰影はほぼ消失、引き続き7日間本剤投与し、症状も従前の状態に復した。有効と判定。

## 2. 各個所見について

発熱、喀痰、胸部X線像、白血球数等のそれぞれの所見について、初めから病的所見がないものを0、病的所見が消失したものをI、有意改善したものをII、不変III、悪化あるいは新しく出現したものをIV、の各段階にわけてその推移を観察し、7日目の時点でこれを判定した。

### i) 肺炎例における各個所見の変化(Table 2)

本剤使用前、発熱は全例10例にこれのみられ、うち9例において7日以内に平熱化が呈された。7日後平熱化しなかった例は基礎に肺癌が先行していた1例(No.9)であった。

喀痰は、10例中、消失7例、有意減少2例、不変1例であり、不変例は基礎に肺癌を有する症例(No.9)であった。

胸部X線所見において、陰影の消失2例、有意改善7例、不変1例(症例No.9)であった。

Table 2 Changes in clinical symptoms and laboratory findings in ten cases of pneumonia

	0	I	II	III	IV
Fever	0	9	0	1	0
Sputum	0	6	2	2	0
X-ray findings	0	2	7	1	0
WBC	5	2	1	1	1

0: Normal values or no significant findings at the onset of the disease

I: Markedly improved

II: Improved

III: Unchanged

IV: Aggravated

白血球数8000以上をかりに異常値とすると、当初から8000以上を呈した例は4例であり、うち正常化2例、有意減少1例(13100→9300)、不変1例であった。なお、使用後異常値を呈した1例(6500→8200)がみられたが、本例(No.5)は他の所見が有意に改善していること、白血球分画が正常像を呈したことより、この値の病的意義はないものと推された。

Table 3 Changes in clinical symptoms and laboratory findings in eight cases of chronic bronchitis

	0	I	II	III	IV
Fever	2	4	0	2	0
Sputum	0	1	4	3	0
X-ray findings	1	0	3	4	0
WBC	6	1	1	0	0

0: Normal values or no significant findings at the onset of the disease

I: Markedly improved

II: Improved

III: Unchanged

IV: Aggravated

#### ii) 慢性気管支炎例における各個所見の変化 (Table 3)

当初から発熱がみられたものは8例中6例であり、平熱化4例、不変2例であった。不変2例(No.12,16)は、いずれも他の所見の改善も乏しく無効と判定された例であった。

喀痰は8例全例に当初からみられたが、消失は1例のみで、有意改善4例、不変3例であった。有意改善の4例は、いずれも喀痰量の減少、膿性痰の消失がみられた例であり、また不変3例中2例は、本剤内服2～3日後に一時的減少をみたが7日後頃から再び増加した例であ

った。

胸部X線所見は、当初肺野にまったく異常をみとめない1例のほか全例に異常所見がみられた。このうち、いわゆる慢性気管支炎による器質的変化とみなされる固定化した陰影のみの例(No.13,14,15,16)も存在したが、これらも異常所見として取り上げた。かかる例では、当然のことながら本剤使用前後における変化は示されなかったが、これら陰影の上に比較的新しい浸潤性陰影の散布が出現した例(No.11,17,18)では本剤使用後有意改善が呈された。

白血球数は8例中2例に異常値が示され、正常化1例、有意減少1例であった。

Table 4 General effect

	Excellent	Good	Poor
Pneumonia 10 cases	2	7	1
Chronic bronchitis 8 cases	0	5	3

#### 3. 総合臨床効果 (Table 4)

以上の各愁訴および病的所見が5日以内に消失したものを著明改善、本剤内服中止の時点でその治療目的に到達したものを改善、内服中止時点で多くの愁訴・所見が残存しなお引き続きより高度の治療を施行せざるをえない状態の例を不変・悪化例として集積した。

肺炎10例中著明改善2例、改善7例、不変1例であった。慢性気管支炎再燃8例中著明改善0、改善5例、不変3例であった。また両群を通して明らかな悪化例はみられなかった。

#### 4. 副作用 (Table 1)

本剤使用中、食欲不振を訴えた1例がみられ、投与完了後本愁訴が改善したことより、本症状は本剤の副作用とみなされた(No.9)。

また、内服8日後 GOT, GPT の上昇を呈した1例(No.12)がみられたが、投与完了1週後の検査で GOT 24, GPT 22 と正常値化が示された。

その他、臨床症状、末梢血所見、末梢血生化学所見、尿所見等を全例に観察したが、副作用とみなされるべき異常はみられなかった。

#### 考 察

さきに述べたごとく、本剤は生体内で加水分解されて Ampicillin となり活性化されるため、Ampicillin と同範囲の抗菌力を有するとみなされる<sup>1)</sup>。このことからすれば、通常の呼吸器感染症の起炎菌にかなり広範囲にわたり有

効性が考えられ、この点から呼吸器感染症に対する有用性が期待されよう。しかしながら、*Klebsiella aerogenes* やペニシリナーゼ産生 *Proteus*, *Pseudomonas*, 耐性ブドウ球菌および当然のことながら、マイコプラズマ等に対する抗菌性は期待できず、本剤使用にあたって留意すべき点であろう。マイコプラズマ感染性を除き、かかる菌による呼吸器感染症は少なくとも一次病原体としてはその頻度は未だ比較的少なく、この観点からすれば、抗菌性の点で、第一次選択がなされてもよい薬剤とみなされる。

さらに、従来の Ampicillin と比較して、血中濃度が高く維持される点から、すでに Ampicillin に比しての臨床成績の有意性も示唆されており<sup>2)3)</sup>、今後なお検討に値する薬剤であろうと考えられよう。

本治験において、肺炎10例中著効2例、有効7例という成績は、従来のこの種の成績に比し、少なくとも同程度以上のものとみられよう。一方、慢性気管支炎再燃例は、すでにそれ自身、肺胞気道系の器質的障害や起炎病原体の多様性等、多くの難治性要因を有しているものであり、著者らの判定基準を同じくした成績で Cefoxitin 80%<sup>4)</sup>、CS 1170 で64%<sup>5)</sup>、KW 1062 で67%<sup>6)</sup> であり、本剤での8例中有効5例(62%)との成績は、若干劣る印象が受けられる。

一方、慢性気管支炎の症例背景が複雑であることから、現状では本疾患の急性悪化時の治療は入院による持続点滴療法がもつとも効果が期待され易いものとなっている。かかる点からすれば、本剤の今回の成績をもって、その効果が十分期待出来るものとは言い難いが、外来治療でこれを行なわなければならない場合等、本剤はまず試みられてしかるべき薬剤であろうかと考えられる。しかしながら、連続投与により再燃例もみられたことから慢然とした長期運用は避けるべきであろう。

これら成績と抗菌性からみれば、本剤は呼吸器系感染症の中では、細菌性肺炎、細菌性扁桃炎、咽頭炎等により高い有用性が期待出来よう。

副作用について、Astra 社が集計した外国での使用例374例中、発疹12例(3%)、胃腸障害21例(5%)の出現が報告されている。この成績は Ampicillin でのそれと比較して胃腸障害がとくに少ないとみなされ(Ampicillin 20%)、その有用性が考えられている。著者らの成績で食欲低下、トランスアミナーゼ上昇が各1例みられたが、投与後もなお持続するような難治性の副作用はみられなかった。

また、本治験では発疹・発熱等のアレルギー症状はみられなかったが、本剤が Ampicillin として作用する限り、

症例の増加とともにこの種の副作用に遭遇する機会は十分考えられ、この点留意すべきであろう。

## ま と め

呼吸器感染症18例(肺炎10例、慢性気管支炎8例)に対して Bacampicillin の臨床効果を検討した。

その結果、肺炎において著効2例、有効7例、無効1例(有効率90%)であった。また、慢性気管支炎再燃例において有効5例、無効3例(有効率62%)であった。

副作用は、食欲低下1例、トランスアミナーゼ軽度上昇1例をみとめたが、重篤あるいは難治性の副作用はみとめられなかった。

以上の臨床成績およびすでに十分確認できている本剤の抗菌スペクトルおよび Ampicillin に比較しての血中濃度の有意性の点から、本剤は細菌性肺炎に対する第一次抗菌剤としてまた慢性気管支炎再燃例に対する経口抗生剤としての位置づけにかんじ、今後十分な検討に値する薬剤であると考えられる。

## 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 & Chemother.* 8: 518~525, 1975
- 2) ROZENCWEIG, M.; M. STAQUET and J. KLASTERSKY: Antibacterial activity and pharmacokinetics of bacampicillin and ampicillin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 19: 592~597, 1976
- 3) ASTRA REPORT 806-09 A 13: Clinical pharmacology of bacampicillin-dose response relationship of bioavailability in volunteers, 1973
- 4) 北本治, 小林宏行: 慢性気道感染症の急性悪化に対する Cefoxitin の使用経験. *Chemotherapy* 26 (S-1): 313~319, 1978
- 5) 北本治, 小林宏行, 渡辺康久, 新井光子, 滝上正, 清水衛: 呼吸器感染症および尿路感染症に対する CS-1170 の使用経験. *Chemotherapy* 26 (S-5): 232~238, 1978
- 6) 北本治, 小林宏行: 呼吸器感染症に対する KW 1062 の使用経験—主としてグラム陰性菌感染症を対象として—. *Chemotherapy* 25: 1989~1994, 1977

## CLINICAL STUDY ON BACAMPICILLIN IN THE FIELD OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

HIROYUKI KOBAYASHI and OSAMU KITAMOTO

First Department of Internal Medicine  
University of Kyorin

Ten cases of pneumonia and eight cases of chronic bronchitis were treated with bacampicillin at one gram (ABPC titer) per day.

In the pneumonia the excellent results were obtained in two cases, good results in seven cases and unchanged result in one case. In the chronic bronchitis good results were obtained five cases and unchanged results in three cases.

The side effects were observed in two cases. One of which was the slight gastrointestinal symptom shown at one day after the administration, and the other observed was the low grade elevation of serum GOT at two weeks after it.

From these clinical results and the antimicrobial spectrum *in vitro* examinations, bacampicillin may be a useful antibiotics for the respiratory tract infections, above all pneumonia.