

## Bacampicillin の臨床的検討

後藤幸夫・小沼 賢

東海逓信病院内科

## はじめに

Bacampicillin は Ampicillin のエステル化合物であり、経口投与されると生体内ですみやかに non-specific esterase により加水分解されて、Ampicillin となる。Bacampicillin は消化管からの吸収がきわめてよいこと、血中濃度が Ampicillin 経口時に比し高いことが注目される。<sup>1)</sup>したがって、臨床的にも Ampicillin に比して少ない投与量で同等の効果が期待される。私共は Bacampicillin 250mg 錠 (ABPC 力価) を使用して、比較的少量投与による臨床効果および副作用について検討した。

## 臨床効果

対象症例は急性扁桃腺炎 4 例、急性気管支炎 14 例、慢性気管支炎 2 例、計 20 例である。いずれも軽症ないし中等症の外来患者であり、Bacampicillin の投与量は 1 日 3 錠毎食後投与とした。投与期間は最短 5 日 (1 例) で、多くは 7 日 (12 例) であり、12 日投与 (3 例)、14 日投与 (4 例) であった。臨床効果は投薬中止の時点で判定した。なお、併用薬剤は高熱ある場合のみ解熱剤を 1 日間だけ使用し、咳嗽ある患者には Resplen 6 錠/日のみを併用した。

臨床効果の判定は自覚症状および検査所見の改善の程度により、3 日以内に改善著明なものを著効、7 日以内に改善したものを有効とし、7 日以後に改善の兆があらわれ、14 日以内に改善したものをやゝ有効、14 日目になっても改善の認められないものを無効とした。なお、投薬後来院しない例が 1 例あり、効果は不明とした。

臨床効果は急性扁桃腺炎 4 例では有効 3 例、無効 1 例、急性気管支炎 14 例では著効 1 例、有効 9 例、やゝ有効 3 例、不明 1 例、慢性気管支炎 2 例では著効 1 例、やゝ有効 1 例の成績であった。全症例では著効 2 例、有効 12 例、やゝ有効 4 例、無効と不明各 1 例の良好な成績であった。

細菌学的効果についてはすべての症例が外来患者であり、検査が不十分であるため判定不可能であった。(Table 1)

## 臨床検査成績

臨床検査は主に炎症の程度および推移をみる目的で白血球数、血沈、CRP、白血球分画を検査し、一方、薬剤の副作用を検討する目的で、赤血球数、血小板数、Hb、GOT、GPT、Al-p、LDH、ビリルビン、尿蛋白、クレアチニン、BUN などを検査し、投薬前後を比較した。そのうちから、Table 2 には代表的な 11 項目の検査値を示し、検査しなかった部分は空白とした。なお、臨床効果判定および副作用の判定には、すべての臨床検査を総合的に検討して判断した。(Table 2)

## 副作用

20 例中 2 例に発疹を認めた。1 例は投薬後 12 日目に四肢、軀幹に発疹を認め服薬を 14 日目返つづけたために次第に増強した。中止後抗ヒスタミン剤、少量のステロイド剤投与により約 10 日後に完全に消失した。臨床検査上は好酸球増多もなく異常を示さなかった (症例 No. 1)。他の 1 例は 7 日で投薬を中止したにもかかわらず、投与中止後 3 日目に上下肢、腹部に発疹出現したために来院した。薬疹と考えられる発疹であるが、Bacampicillin 投与中止後に出現している点から、因果関係を確定しえない迄も、遅発性に出現した可能性もあり注目したい。この例は 5 日後に自然消褪した。この例でも臨床検査上は異常を示さなかった (症例 No. 19)。

臨床検査値では症例 No. 13 で、白血球数が投与前 10600、投与後 2700 と激減しているが血小板数は投与後  $19 \times 10^4$ 、白血球分画で好中球 56% であり、臨床経過も良好であったことや、さらに一週後の検査で白血球数が正常範囲であったことなどより薬剤の副作用とは考えなかった。症例 No. 14 は慢性肝炎の経過中に投薬したが、トランスアミナーゼの悪化は認めなかった。その他の副作用として、胃腸障害を訴えた例はなく、副作用のための服薬中止例はなかった。

Table 1 Clinical results of Bacampicillin

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	ESR (mm/hr)	CRP	Daily dose (mg)	Period (days)	Effect	Side effect	Remarks (Time after administ.)
1	KM	28	M	Acute tonsillitis	21	+ 6	750	14	Good	Eruption (12 days)	Drop of fever (3 days) Improv. of CRP & ESR
2	TK	32	M	Acute tonsillitis	20	+ 2	750	7	Good		Drop of fever (2 days) Improv. of CRP
3	NF	27	M	Acute tonsillitis	6	-	750	5	Good		Drop of fever (1 day) Remission of symptoms (5 days)
4	II	44	M	Acute tonsillitis	19	+ 1	750	14	Poor		Drop of fever (7 days) Aggrav. of CRP & ESR
5	ST	32	M	Acute bronchitis	3	+ 2	750	7	Excellent		Remarkable improv. of cough (2 days) Improv. of CRP (7 days)
6	MN	36	F	Acute bronchitis	9	+ 2	750	7	Good		Drop of fever (2 days) Improv. of CRP
7	MK	47	F	Acute bronchitis	9	-	750	7	Good		Remission of cough & sputum (7 days)
8	TM	50	M	Acute bronchitis	20	-	750	7	Good		Improv. of cough, sputum & CRP
9	HK	71	F	Acute bronchitis	15	±	750	7	Good		Remission of cough & sputum Improv. of CRP
10	KW	40	M	Acute bronchitis	23	+ 2	750	7	Good		Remission of purulent sputum Improv. of WBC & CRP
11	MI	64	F	Acute bronchitis	23	+ 1	750	7	Good		Remission of cough & sputum Improv. of CRP & ESR
12	YH	52	M	Acute bronchitis	40	+ 3	750	7	Good		Decrease of cough & sputum Improv. of CRP & ESR
13	HH	29	M	Acute bronchitis	18		750	12	Good		Drop of fever (1 day) Improv. of WBC & ESR
14	KS	45	M	Acute bronchitis	2	+ 1	750	7	Good		Remission of cough & sputum Improv. of CRP
15	YN	37	F	Acute bronchitis	15		750	12	Fair		Remission of cough & sputum (12 days)
16	FN	57	F	Acute bronchitis	25	+ 1	750	12	Fair		Drop of fever (2 days) Remission of cough & sputum (12 days)
17	TK	41	F	Acute bronchitis	8	-	750	10	Fair		Remission of cough & sputum (9 days)
18	TH	32	M	Acute bronchitis	25	+ 3	750	7	Unknown	Unknown	No re-visiting
19	SS	30	M	Chronic bronchitis	3	+ 2	750	7	Excellent	Eruption (3 days after end of admin.)	Improv. of cough & sputum (3 days) Improv. of thoracic X ray
20	KH	54	M	Chronic bronchitis	19	-	750	14	Fair		Moderate decrease of cough & sputum Improv. of thoracic rales

Table 2 Results of laboratory tests

No.	Before/after treatment	WBC	RBC (×10 <sup>4</sup> )	Hb (g/dl)	ESR (mm/hr)	CRP	GOT	GPT	Al-p	Urinary protein	Creatinine	BUN (mg/dl)
1	Before	7,800	541	16.3	21	+6	11	10	6.1	#	1.09	16.0
	After	5,200	512	15.6	10	—	15	11	6.0	—	—	—
2	Before	3,400	484	15.0	20	+2	21	13	5.8	—	1.15	12.1
	After	—	—	—	—	—	23	24	7.6	—	1.03	10.8
3	Before	5,700	525	14.4	6	—	12	3	4.0	±	1.24	—
	After	3,700	438	13.2	4	—	12	5	4.9	—	1.16	—
4	Before	10,500	559	17.8	19	+1	11	11	7.3	—	1.30	8.6
	After	6,600	546	17.6	22	+2	15	12	5.5	±	—	—
5	Before	6,700	502	15.5	3	+2	10	7	6.4	±	0.99	10.4
	After	5,900	414	16.3	5	—	13	9	6.2	—	1.02	10.2
6	Before	9,000	534	15.9	9	+2	8	7	4.2	—	1.13	13.0
	After	6,900	520	15.7	10	—	8	6	3.9	—	1.07	17.1
7	Before	6,100	415	12.1	9	—	12	7	5.4	±	1.08	11.0
	After	—	—	—	8	—	15	6	6.0	—	—	—
8	Before	5,200	457	15.1	20	—	11	4	4.3	—	1.09	13.6
	After	5,400	459	14.8	8	—	21	6	5.2	—	0.98	12.0
9	Before	3,800	430	13.1	15	±	12	5	4.3	—	0.79	14.3
	After	3,500	430	14.4	10	—	14	7	4.5	—	0.81	17.7
10	Before	12,500	501	16.5	23	+2	20	14	6.5	—	1.23	9.5
	After	4,200	461	15.9	22	—	27	10	6.8	—	1.12	11.5
11	Before	6,300	412	12.9	23	+1	13	8	6.7	—	0.96	15.2
	After	5,900	435	13.4	10	—	17	12	7.3	—	0.99	16.1
12	Before	5,200	474	15.5	40	+3	4	6	6.5	±	1.30	18.9
	After	4,200	446	14.8	30	—	9	1	7.2	—	1.15	18.8
13	Before	10,600	482	14.6	18	—	11	1	3.9	#	1.42	14.7
	After	2,700	471	13.6	12	—	9	3	3.3	—	1.15	15.6
14	Before	4,500	445	16.3	2	+1	94	43	20.8	—	1.52	13.6
	After	4,100	502	16.3	2	—	84	44	20.0	—	1.21	13.2
15	Before	4,000	429	11.4	15	—	10	2	4.5	—	0.81	12.1
	After	4,200	432	12.1	8	—	18	10	5.0	—	0.90	10.8
16	Before	—	—	—	25	+1	12	5	5.6	—	0.82	13.0
	After	—	—	—	31	—	9	3	6.2	—	0.90	14.4
17	Before	6,600	471	14.6	8	—	14	7	6.6	—	0.89	—
	After	5,500	476	14.8	10	—	10	4	5.2	—	0.82	—
18	Before	6,100	499	15.1	25	+3	7	2	3.4	+	1.19	12.7
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
19	Before	4,100	499	15.5	3	+2	7	4	4.5	—	1.37	12.1
	After	4,800	486	15.9	3	—	7	4	4.5	—	1.27	11.0
20	Before	5,900	529	17.2	19	—	8	5	6.3	—	1.11	13.1
	After	6,300	478	17.8	16	—	9	5	6.4	—	1.09	16.9

## 考 按

経口摂取により Ampicillin より吸収良好な誘導体が開発され、すでにこれ迄にも Talampicillin<sup>2)3)</sup>, Pivampicillin<sup>4)</sup> などの基礎的、臨床的意義が検討された。Bacampicillin<sup>1)</sup> も類似の物質で、いずれも経口投与された際、腸管内の非特異的エステラーゼによって速やかに加水分解され、Ampicillin として高い血中濃度が得られ、諸臓器への移行も Ampicillin 投与時に比して速やかであり高濃度に達する。しかも尿中排泄及び腎クリアランスも速やかであると報告されている。私共が Pivampicillin<sup>5)6)</sup> の臨床効果を検討した際、臨床効果そのものよりも、副

作用なしに Ampicillin と同等又はそれ以上の効果をあげることが出来るかどうかが目眼であった。加水分解を受ける際生ずるアセトアルデヒド、エタノール、二酸化炭素などが生体に如何に作用するのか、その詳細は私共臨床家にとって充分理解したい面が多いが、Pivampicillin を臨床的に投与した場合、服用後の胃腸障害、アレルギーによる発疹などが Ampicillin 服用時より多い印象であり、速やかな高い血中濃度を示すメリットよりも副作用面で安全であることの必要を痛感した。血中濃度が速やかに高くなり、臓器移行も良好となれば、それだけ投与量を少なくすることができ、しかも同等の臨床効果が期待されるはずである。一方、投与量が少ないだけ

薬剤の副作用も少なくなることを期待しがちである。しかし、これ迄の臨床経験から、必ずしもそれらをすべて満足する薬剤ばかりではないと考えている。したがって、今回の検討ではもっぱら服用後の副作用に重点をおいて検討した。その結果、少数例に発疹を認めたが投与中止後比較的速やかに消失しており、胃腸障害も少なく臨床効果の面では良好な成績であった。細菌学的効果については、すべて外来患者であり起炎菌の決定が困難な例が多かった。数少ない私共の臨床検討では、本剤による薬疹が遅発性に生ずる可能性に最も注意すべきであるとの印象であった。

### ま と め

Bacampicillin を比較的軽症の気道感染症20例に1日750mg分3毎食後投与して臨床効果を検討した結果、著効2例、有効12例、やや有効4例、無効と不明各1例の成績であった。したがって、Bacampicillin は Ampicillin より少ない投与量でかなり良好な臨床効果が期待される。副作用としては長期間投与する場合発疹に注意する必要があると唆された。

### 文 献

1) BODIN, N.; B. EKSTRÖM, U. FORSGREN, L. JALAR, L. MAGNI, C. RAMSAY & B. SJÖBERG: Bacampi-

cillin: a new orally well-absorbed derivative of ampicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 8: 518~525, 1975

- 2) CLAYTON, J.P.; M. COLE, S.W. ELSON & H. FERRES: BRL 8988 (talampicillin) a well-absorbed oral form of ampicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 5: 670~671, 1974
- 3) SHIOBARA, Y.; A. TACHIBANA, H. SASAKI, T. WATANABE & T. SADO: Phthalidyl D- $\alpha$ -aminobenzyl penicillinate hydrochloride (PC-183), a new orally active ampicillin ester. *J. Antibiot.* 27: 665~673, 1974
- 4) DAHNE, W.; E. FREDERIKSEN, E. GUNDERSEN, F. LUND, P. MORCH, H.J. PETERSON, K. ROHOLT, L. TYBRING & W.O. GODTFREDSSEN: Acyloxymethyl esters of ampicillin. *J. Med. Chem.* 13: 607~612, 1970
- 5) LOO, J.C.K.; E.L. WALLICK, H. WALLICK & K.C. KWAN: Pharmacokinetics of pivampicillin and ampicillin in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 16: 35~43, 1974
- 6) 後藤幸夫, 小沼賢: Pivampicillin 臨床的検討. *Chemotherapy* 22: 455~459, 1974

## CLINICAL EXPERIENCE WITH BACAMPICILLIN

YUKIO GOTO and MASARU ONUMA

Clinic of Internal Medicine, Tokai Teishin Hospital

In order to examine the clinical effects of bacampicillin, the drug was administered to 20 patients of relatively mild airway infections at a daily dose of 750 mg (ABPC titer) in postprandial three-divided portions. The results obtained were 2 excellent, 12 good, 4 fair, one poor and one unknown cases. Therefore, bacampicillin is expected to exert favorable effects with less dose than that of ampicillin in the clinical practice. Regarding side effects, caution will be necessary to eruption in the case of the long term administration.