

Bacampicillin に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・浅井俱和・久保研二・川合旭英

高松健次・河野雅和

大阪市立大学医学部第一内科学教室

(主任：塩田憲三教授)

Bacampicillin, 1'-ethoxycarbonyloxyethyl-6-(D- α -amino-phenylacetamido) penicillinate (以下 BAPC と略す) は, Sweden, Astra 社において開発された Ampicillin (以下 ABPC と略す) の誘導体で, Pivampicillin (以下 PVPC と略す) や Talampicillin (以下 TAPC と略す) と同様 ABPC をエステル化合物とすることにより脂溶性を高め, 経口投与により, 高い血中 ABPC 濃度を示すことが特長とされている。¹⁾²⁾

以下, 本剤について, 消化管よりの吸収性を ABPC および TAPC と比較し, さらに BAPC, TAPC, ABPC 3 剤の消化管よりの吸収性に対する食餌摂取の影響を比較検討する目的で, これら 3 剤経口投与時の血清中濃度の推移ならびに尿中排泄量を空腹時投与時と食後投与時について, cross over 法により測定比較し, 併せて内科系感染症に対する治療効果と副作用を検討したので, それらの成績を報告する。

研究対象ならびに研究方法

1. 吸収ならびに排泄

健康成人 6 名を対象とし, BAPC 250mg, TAPC 250mg, ABPC 250mg (以下 3 剤ともいずれも力価) を, それぞれ空腹時および朝食後に内服させた。すなわち, ① BAPC 250mg 空腹時投与, ② BAPC 250mg 食後投与, ③ TAPC 250mg 空腹時投与, ④ TAPC 250mg 食後投与, ⑤ ABPC 250mg 空腹時投与, ⑥ ABPC 250mg 食後投与の 6 通りの場合の血清中濃度の推移と尿中排泄量を cross over 法により比較した。

毎回の検討に際して, 前回に行なった薬剤投与の影響を除外するために, 6 回の検討はそれぞれ 1 週間以上の間隔を置いて実施した。

空腹時投与の場合, 被検者には検査前日午後 10 時以後の摂食, 摂水を一切禁止し, 午前 9 時に薬剤を内服させた。また, 食後投与の場合には, 食餌摂取の影響を一定にするため空腹時同様, 検査前日午後 10 時以後は絶食とし, 午前 9 時に一定の食餌 (トースト 2 枚, 半熟鶏卵 1 個, 牛乳 200ml) を摂らせ, 食事終了後直ちに服薬させ

た。

薬剤の内服は, いずれの場合も 150ml の冷水とともに内服させた。

薬剤内服 2 時間後の採血, 採尿までは, 一切の摂食, 摂水を禁止し, 2 時間経過以後は自由とした。

同一検査日にすべての被検者に対して, 同一薬剤を同一方法により投与すれば, 測定条件による誤差が, 特定の薬剤と投与法に片寄って入り得る可能性があるので, 6 名の被検者に対する上記 6 通りの薬剤投与形式の順序は random に割付け, 検査を重ねることにより生じる測定誤差の影響の差を打消した。

また, 被検者が特定の薬剤投与形式に対して, 意識的に薬剤の吸収性に影響をもつような行為を行ない得ることを避け, 一方, 測定実施者の測定値の読みとりの際して, 意識的影響の入り得る余地を無くすために, 被検者ならびに測定実施者には投与薬剤を blind とし, 投与薬剤割付表は第 3 者が保管し, すべての実験終了後に, 各被検者の投与薬剤と投与形式の割付表を開封した。

抗生剤投与後 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間および 6 時間後に採血し, 分離した血清について ABPC 濃度を測定し, また, 投与後 6 時間まで 2 時間毎に分割採尿し, 尿量および尿中 ABPC 濃度を測定した。

ABPC 濃度は重層法により測定した。測定用培地に HIA (寒天濃度 0.7%) を, 検定菌として *B. subtilis* A TCC 6633 を用いたが, この場合の ABPC の標準曲線は pH 7.0 磷酸緩衝液稀釈の場合とヒト血清稀釈の場合とで殆んど差を認めない³⁾ ので, 被検血清は稀釈せずそのまま重層し, 尿は pH 7.0 磷酸緩衝液で 20 倍および 40 倍に稀釈して重層し, いずれも pH 7.0 磷酸緩衝液稀釈の標準曲線を基として抗生剤濃度を算出した。

2. 臨床治療実験

急性気管支炎 3 例, 慢性気管支炎 1 例, 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 二次感染 2 例, 気管支拡張症 1 例, 肺炎 1 例, 肺癌二次感染 2 例, 急性膀胱炎 4 例, 敗血症 2 例,

計16例に BAPC を投与し、治療効果および副作用の検討を行なった。

対象とした患者の年齢、性別、疾患名、合併症・基礎疾患、起炎菌、BAPC 投与量は Table 5 に示すとおりである。

BAPC 投与量は、いずれも1日1gであるが、すべて250mg ずつ6時間毎に、1日4回経口投与した。

臨床効果の判定は BAPC 投与開始後、きわめて速やかに症状が消失し、BAPC 投与中止後症状再燃をみない

ものを著効とし、BAPC 投与中止後症状再燃をみたもの、あるいは BAPC 投与開始後徐々に症状の軽快をみたものを有効とし、BAPC 投与により効果の認められない場合を無効とした。

臨床効果の判定と平行して、BAPC 投与前後における起炎菌の消長を基として、細菌学的効果の判定を行なった。

一方、BAPC の副作用の有無を観察することを目的として、自他覚症状出現の観察を行なうとともに、BAPC

Table 1 Serum Ampicillin levels after a single oral administration of Bacampicillin, Talampicillin and Ampicillin in healthy volunteers ($\mu\text{g/ml}$)

Volunteer	Dosing* of antibiotics	Time after administration (hr.)				
		1/2	1	2	4	6
I	①	3.4	6.0	2.4	0.51	0.1
	②	6.9	4.3	1.1	0.25	trace
	③	3.3	4.6	2.5	0.23	trace
	④	trace	0.41	0.87	2.7	0.55
	⑤	0.25	1.2	1.3	0.74	0.15
	⑥	trace	0.87	3.2	0.87	0.37
II	①	5.1	6.4	2.9	1.0	0.2
	②	0.78	0.97	3.9	0.92	0.25
	③	1.5	1.2	1.0	0.78	0.14
	④	trace	0.28	0.55	1.3	1.1
	⑤	0.21	0.78	1.1	1.1	0.35
	⑥	trace	trace	0.41	2.4	1.2
III	①	1.1	9.0	6.7	1.4	0.33
	②	0.1	0.74	8.3	2.7	0.6
	③	1.1	3.0	3.0	1.2	0.17
	④	0	trace	1.8	1.2	0.29
	⑤	0.3	2.4	2.4	1.2	0.23
	⑥	0	trace	1.9	1.7	0.46
IV	①	3.5	6.0	2.7	0.55	0.12
	②	1.4	4.8	5.8	1.3	0.24
	③	3.7	6.0	3.8	0.71	0.19
	④	0.15	0.21	1.9	1.3	0.1
	⑤	0.28	0.78	2.0	0.6	0.12
	⑥	0	trace	0.85	1.4	0.32
V	①	6.9	5.3	2.0	0.32	0.18
	②	5.1	6.7	2.3	0.34	0.1
	③	6.0	6.9	2.8	0.6	0.12
	④	0.64	4.2	4.4	0.83	0.2
	⑤	0.87	4.3	1.8	0.6	0.1
	⑥	trace	0.15	1.1	0.6	0.11
VI	①	2.1	5.1	2.1	0.6	0.15
	②	4.6	7.8	2.5	0.37	0.18
	③	3.1	4.4	2.8	1.0	0.24
	④	trace	1.2	8.0	1.2	0.24
	⑤	0.78	2.5	2.3	2.0	0.38
	⑥	trace	0.87	1.2	1.0	0.4

*①: Bacampicillin 250mg before meal

②: Bacampicillin 250mg after meal

③: Talampicillin 250mg before meal

④: Talampicillin 250mg after meal

⑤: Ampicillin 250mg before meal

⑥: Ampicillin 250mg after meal

投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの検査を可能な限り実施した。

成績

1. 吸収ならびに排泄

被検者6名における、① BAPC 250mg 空腹時投与、② BAPC 250mg 食後投与、③ TAPC 250mg 空腹時投与、④ TAPC 250mg 食後投与、⑤ ABPC 250mg 空腹時投与、⑥ ABPC 250mg 食後投与、の各投与後の血清

中濃度の推移ならびに尿中濃度と尿中排泄量は、Table 1、Table 2 に示したとおりである。

(1) 血清中濃度

3 剤を空腹時と食後に投与した場合の血清中濃度の平均値と標準誤差、95%信頼区間を Table 3 に示す。

空腹時投与による3剤の血清中濃度の比較は Fig. 1 に示すとおりで、血清中濃度の peak は3剤とも投与後1時間目に認められ、BAPC は $6.29 \mu\text{g/ml}$ 、TAPC は $4.35 \mu\text{g/ml}$ 、ABPC は $2.00 \mu\text{g/ml}$ を示した。

Table 2 Urinary excretion after a single oral administration of Bacampicillin, Talampicillin and Ampicillin in healthy volunteers

Volunteer	Dosing* of antibiotics	Time after administration (hr.)						
		0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		0 ~ 6 (Total) mg
		μg/ml	mg	μg/ml	mg	μg/ml	mg	
I	①	1435	157.9	442	62.3	40.5	5.8	226.0
	②	644	81.8	129	18.2	169	28.6	128.6
	③	699	72.0	313	21.0	33.1	2.8	95.8
	④	64.4	8.2	883	113.9	230	29.2	151.3
	⑤	114	20.4	193	19.1	60.7	7.5	47.0
	⑥	285	44.2	478	52.1	118	11.9	108.2
II	①	552	99.4	681	44.9	82.8	10.8	155.1
	②	386	121.7	534	89.1	105	17.1	227.9
	③	221	29.8	294	28.0	44.2	7.5	65.3
	④	27.6	6.3	248	33.0	193	22.0	61.3
	⑤	84.6	19.0	294	38.0	95.7	13.1	70.1
	⑥	12.7	1.9	180	23.6	110	24.8	50.3
III	①	957	83.2	386	34.0	99.4	11.4	128.6
	②	331	46.7	515	45.9	107	7.0	99.6
	③	1141	118.6	1472	104.5	276	22.1	245.2
	④	239	15.8	662	43.1	202	15.2	74.1
	⑤	144	32.3	202	39.5	38.6	7.5	79.3
	⑥	101	8.9	828	63.8	258	16.2	88.9
IV	①	460	119.6	166	37.3	58.9	5.2	162.1
	②	230	72.5	285	62.7	88	11.9	147.1
	③	626	63.2	626	25.0	173	6.7	94.9
	④	88.3	29.6	1086	127.0	478	32.1	188.7
	⑤	202	39.9	570	45.1	99.4	8.0	93.0
	⑥	221	41.7	478	43.1	169	17.6	102.4
V	①	359	101.5	58.9	24.4	10.1	3.6	129.5
	②	644	139.7	166	28.0	19.3	4.0	171.7
	③	368	84.6	84.6	18.0	9.9	2.8	105.4
	④	182	61.9	230	53.1	33.1	7.6	122.6
	⑤	460	90.2	552	56.9	99.4	13.6	160.7
	⑥	68.1	9.7	313	31.3	60.7	8.3	49.3
VI	①	405	64.4	49.7	18.6	25.8	7.2	90.2
	②	754	31.7	107	19.3	14.4	4.4	55.4
	③	1049	72.4	199	18.3	62.6	11.1	101.8
	④	423	52.1	386	76.9	28.5	9.0	138.0
	⑤	155	33.2	121	17.1	99.4	20.9	71.2
	⑥	184	23.4	350	47.2	57.0	25.1	95.7

*①: Bacampicillin 250mg before meal ②: Bacampicillin 250mg after meal
 ③: Talampicillin 250mg before meal ④: Talampicillin 250mg after meal
 ⑤: Ampicillin 250mg before meal ⑥: Ampicillin 250mg after meal

Table 3 Average values of serum antibiotic levels after a single oral administration of Bacampicillin, Talampicillin and Ampicillin in 6 healthy volunteers

Dose: 250mg (Titer)

($\mu\text{g/ml}$)

Antibiotics	Before or after meal		Time after administration (hr)				
			1/2	1	2	4	6
Bacampicillin	Before-meal	Mean	3.66	6.29	3.13	0.73	0.18
		S.E.	0.85	0.57	0.72	0.16	0.03
		C.L.	(1.48-5.85)	(4.81-7.76)	(1.27-4.98)	(0.32-1.14)	(0.09-0.27)
Bacampicillin	After-meal	Mean	3.15	4.22	3.96	0.97	0.23
		S.E.	1.12	1.18	1.08	0.38	0.08
		C.L.	(0.26-6.04)	(1.18-7.27)	(1.19-6.74)	(0.00-1.94)	(0.03-0.44)
Talampicillin	Before-meal	Mean	3.12	4.35	2.65	0.75	0.16
		S.E.	0.71	0.84	0.38	0.13	0.02
		C.L.	(1.29-4.95)	(2.19-6.51)	(1.67-3.64)	(0.40-1.09)	(0.12-0.21)
Talampicillin	After-meal	Mean	0.16	1.05	2.94	1.41	0.40
		S.E.	0.10	0.65	1.16	0.26	0.14
		C.L.	(0.00-0.41)	(0.00-2.74)	(0.00-5.92)	(0.74-2.09)	(0.03-0.78)
Ampicillin	Before-meal	Mean	0.45	2.00	1.82	1.04	0.22
		S.E.	0.12	0.55	0.22	0.22	0.05
		C.L.	(0.14-0.76)	(0.58-3.42)	(1.24-2.40)	(0.47-1.62)	(0.09-0.35)
Ampicillin	After-meal	Mean	0.03	0.34	1.43	1.33	0.48
		S.E.	0.01	0.17	0.40	0.27	0.15
		C.L.	(0.00-0.06)	(0.00-0.78)	(0.40-2.46)	(0.64-2.03)	(0.08-0.87)

() : 95% confidence limits

Fig. 1 Serum levels of Bacampicillin, Talampicillin and Ampicillin administered orally at a dose of 250mg (titer) in a cross-over experiment to healthy fasting volunteers ($n=6$, $M \pm SE$)

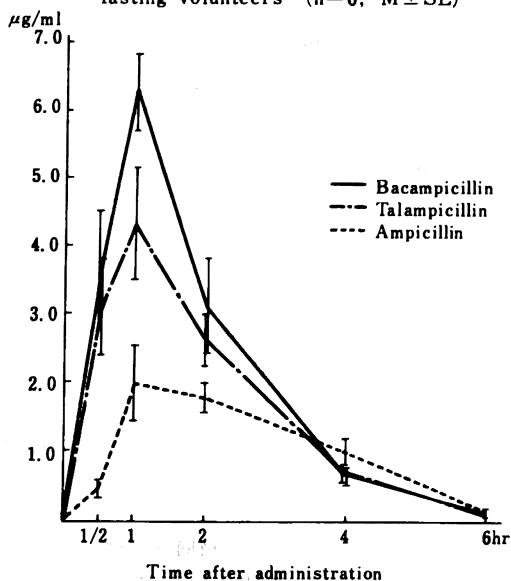


Fig. 2 Serum levels of Bacampicillin, Talampicillin and Ampicillin administered orally at a dose of 250mg (titer) in a cross-over experiment to healthy volunteers after meal ($n=6$, $M \pm SE$)

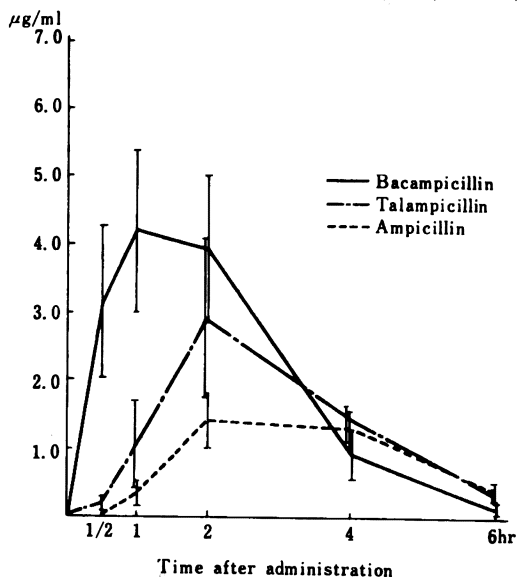


Fig. 3 Before-meal and after-meal serum levels of Bacampicillin administered orally at a dose of 250mg (titer) in a cross-over experiment to healthy volunteers (n=6, M $\pm$ SE)

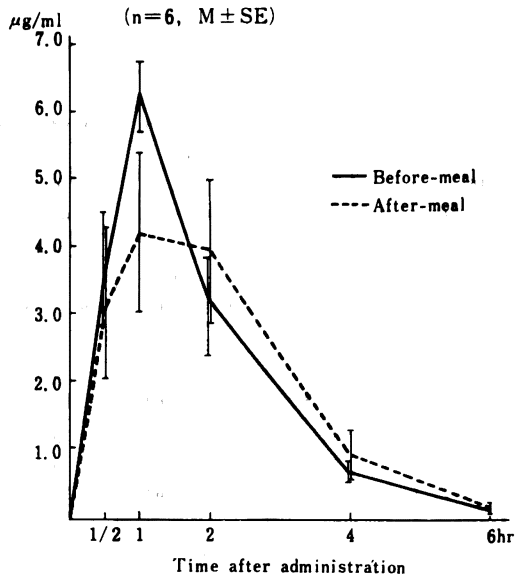
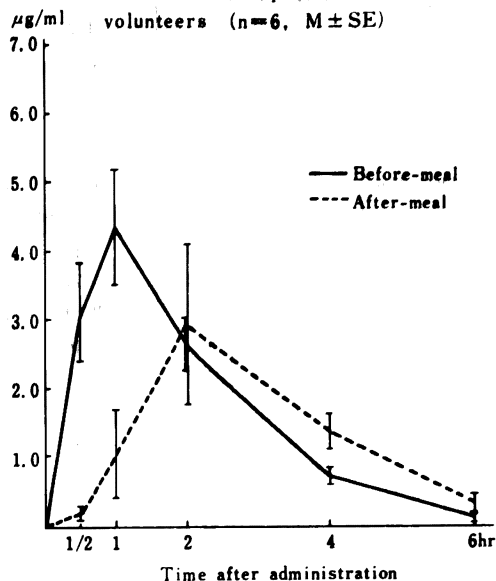


Fig. 4 Before-meal and after-meal serum levels of Talampicillin administered orally at a dose of 250mg (titer) in a cross-over experiment to healthy volunteers (n=6, M $\pm$ SE)



食後投与の場合の3剤の血清中濃度の比較は Fig. 2 に示すとおりで、血清中濃度の peak は BAPC では空腹時投与の場合と同様投与1時間後に存在し、4.22 μ g/mlを示したが、TAPC、ABPCではともに peak は2時間後に認められ、それぞれ2.94 μ g/ml、1.43 μ g/mlを示した。

空腹時に投与した場合と食後に投与した場合の血清中濃度を比較すると、BAPCでは Fig. 3 に示すとおりで、peak はともに投与1時間後にあり、空腹時投与時6.29 μ g/ml に対して食後投与時は4.22 μ g/ml と空腹時投与時の67.1%を示し、2時間目以後は逆に、食後投与時の方がやや高い濃度を示した。

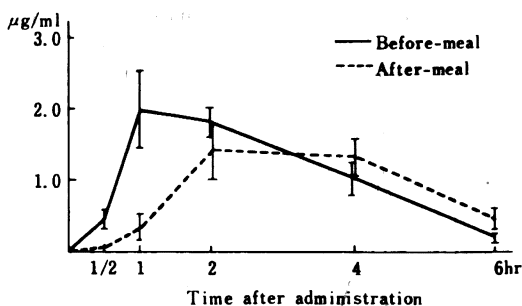
TAPCでは Fig. 4 に示すように、空腹時投与時の peak は1時間後で4.35 μ g/mlを示すが、食後投与時の血清中濃度の peak は2時間後に認められ2.94 μ g/ml と空腹時投与時に67.6%を示し、2時間目以後は、食後投与時の方が空腹時投与時より高い血清中濃度を維持した。

ABPCでは Fig. 5 に示すように、空腹時投与時の血清中濃度の peak は1時間後で2.0 μ g/mlを示し、食後投与時の peak は2時間後にあり1.43 μ g/ml と空腹時投与時の71.5%を示した。また、食後4時間目以後は食後投与時の方が高い血清中濃度を示した。

(2) 尿中濃度、尿中排泄量

3剤を空腹時と食後に投与した場合の尿中濃度、尿中排泄量、尿中回収率の平均値と標準誤差、95%信頼区間

Fig. 5 Before-meal and after-meal serum levels of Ampicillin administered orally at a dose of 250mg (titer) in a cross-over experiment to healthy volunteers (n=6, M $\pm$ SE)



を Table 4 に示す。

空腹時投与の場合の3剤の累積尿中回収率の比較は、Fig. 6 に示すとおりで、投与後初めの2時間内の回収率はBAPCで41.7%、TAPCで29.4%、ABPCでは15.6%を示しその後の回収率は3剤間に大差が認められず、投与後6時間までの回収率はBAPCでは59.4%、TAPCでは47.2%、ABPCでは34.7%を示した。

食後投与時の3剤の累積尿中回収率の比較は Fig. 7 に示すとおりで、投与後初めの2時間内の回収率はBAPCでは32.9%を示したが、TAPCでは11.5%、ABPCでは

Table 4 Average values of urinary excretion after a single oral administration of Bacampicillin, Talampicillin and Ampicillin in 6 healthy volunteers

Dose : 250mg (Titer)			Time after administration (hr)													
			0			2			4			6			0 — 6 (Total)	
			μg/ml	mg	%	μg/ml	mg	%	μg/ml	mg	%	μg/ml	mg	%	mg	%
Antibiotics	Before or after meal															
		Bacampicillin	Mean	695	108.4	41.7	297	36.9	14.8	52.9	7.3	2.9	152.6	59.4		
			S.E.	172		5.3	102		2.5	13.9		0.5	7.4			
		C.L.	(252-1137)		(26.2-60.4)	(35.2-559)		(8.2-21.3)	(17.1-88.7)		(1.6-4.2)		(40.2-78.5)			
Bacampicillin	After-meal	Mean	498	82.3	32.9	289	43.9	17.5	83.8	12.2	4.9	138.4	55.3			
		S.E.	85.7		6.8	78.6		4.6	24.0		1.5	9.7				
		C.L.	(278- 719)		(15.3-50.5)	(87.2-491)		(5.8-29.3)	(22.1-146)		(0.9-8.8)		(30.3-80.3)			
Talampicillin	Before-meal	Mean	684	73.4	29.4	498	35.8	14.4	99.8	8.8	3.5	118.0	47.2			
		S.E.	148		4.7	208		5.5	42.2		1.2	10.4				
		C.L.	(303-1065)		(17.2-41.5)	(0.0-1033)		(0.1-28.5)	(0.0-208)		(0.5-6.5)		(20.3-74.0)			
Talampicillin	After-meal	Mean	171	29.0	11.6	583	74.5	29.8	194	19.2	7.7	122.7	49.0			
		S.E.	59.8		3.8	144		6.3	67.2		1.7	7.8				
		C.L.	(17.2-324)		(1.7-21.4)	(212-954)		(13.6-46.0)	(21.5-367)		(3.4-12.0)		(28.9-69.2)			
Ampicillin	Before-meal	Mean	193	39.2	15.6	322	35.9	14.4	82.2	11.8	4.7	86.9	34.7			
		S.E.	55.8		4.3	78.8		2.5	10.7		0.9	6.4				
		C.L.	(49.8-337)		(4.6-26.7)	(120-525)		(7.9-20.8)	(54.7-110)		(2.5-6.9)		(18.2-51.1)			
Ampicillin	After-meal	Mean	145	21.7	8.6	438	43.5	17.4	129	17.3	6.9	81.5	32.9			
		S.E.	41.7		2.9	90.4		2.4	30.8		1.1	4.3				
		C.L.	(38.0-253)		(1.1-16.2)	(205-670)		(11.3-23.4)	(49.5-208)		(4.1-9.8)		(22.0-43.9)			

Fig. 6 Urinary recovery of Bacampicillin, Talampicillin and Ampicillin administered orally at a dose of 250mg (titer) in a cross-over experiment to healthy fasting volunteers (n=6, Mean)

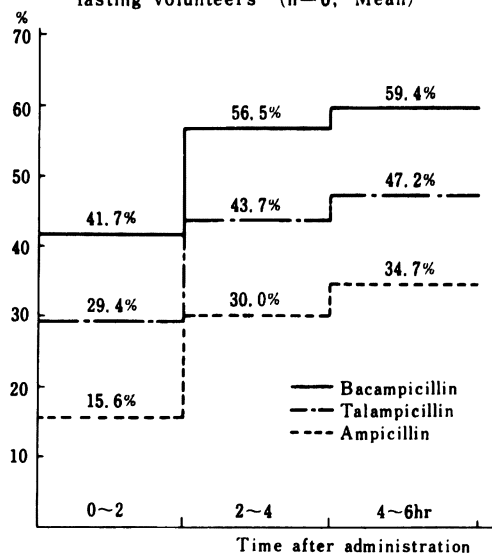
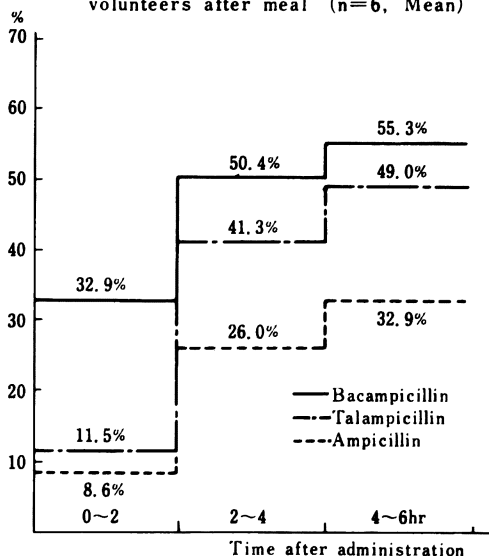


Fig. 7 Urinary recovery of Bacampicillin, Talampicillin and Ampicillin administered orally at a dose of 250mg (titer) in a cross-over experiment to healthy volunteers after meal (n=6, Mean)



8.6%と低く、その後の尿中回収率は BAPC が TAPC, ABPC よりかえって低い値を示し、投与後 6 時間までの回収率は BAPC で 55.3%, TAPC で 49.0%, ABPC では 32.9%を示した。

空腹時に投与した場合と、食後に投与した場合の尿中

Fig. 8 Before-meal and after-meal urinary recovery of Bacampicillin administered orally at a dose of 250mg (titer) in a cross-over experiment to healthy volunteers (n=6, Mean)

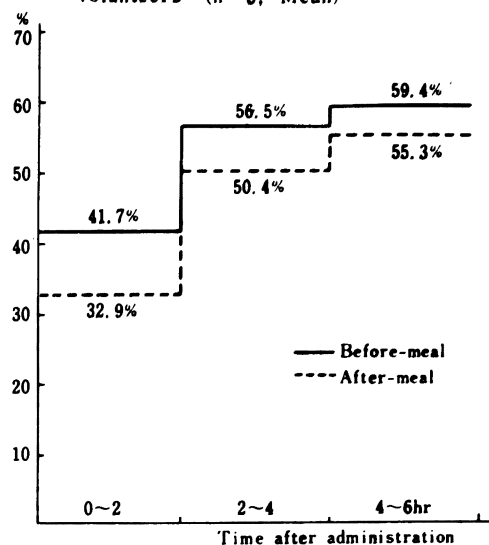
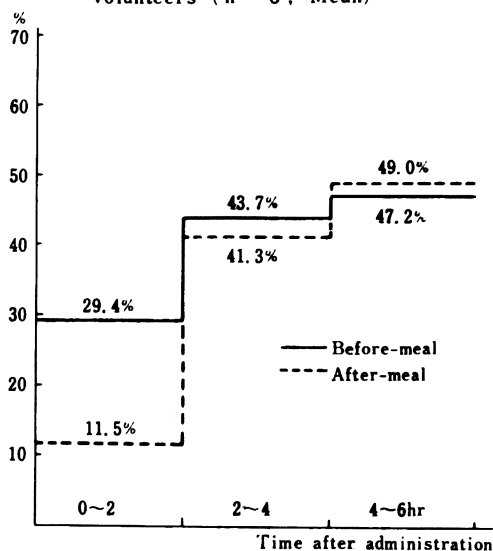


Fig. 9 Before-meal and after-meal urinary recovery of Talampicillin administered orally at a dose of 250mg (titer) in a crossover experiment to healthy volunteers (n=6, Mean)



回収率を比較すると、BAPC では Fig. 8 に示すように、初めの 2 時間では空腹時投与の場合 41.7% に対して食後投与では、32.9% と低い値を示すが、その後は両者ほぼ等しいが、逆に食後投与の方がやや高い値を示し、投与後 6 時間までの回収率は空腹時投与時 59.4% に対して、

食後投与時55.3%を示した。

TAPCにおいては、Fig. 9に示すように最初の2時間、空腹時投与時29.4%に対して食後投与時11.5%と低いが、2～4時間の回収率は食後投与の方がかなり高値を示し、6時間内の尿中回収率は空腹時投与時49.0%、食後投与時47.2%とその差は僅少である。

ABPCでは、Fig. 10に示すように、最初の2時間内は、空腹時投与時15.6%に対して食後投与時8.6%と低いが、その後は食後投与の方が回収率が高く、その結果投与

Fig. 10 Before-meal and after-meal urinary recovery of Ampicillin administered orally at a dose of 250mg (titer) in a cross-over experiment to healthy volunteers (n=6, Mean)

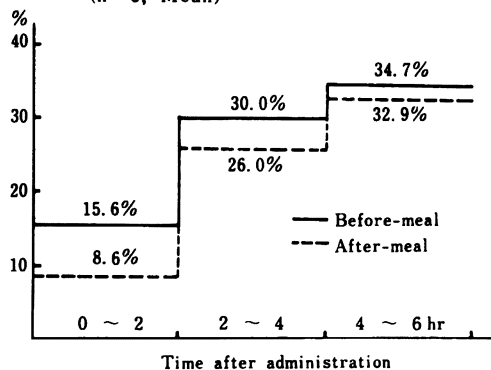


Fig. 11 Urinary levels of Bacampicillin, Talampicillin and Ampicillin administered orally at a dose of 250mg (titer) in a cross-over experiment to healthy fasting volunteers (n=6, M $\pm$ SE)

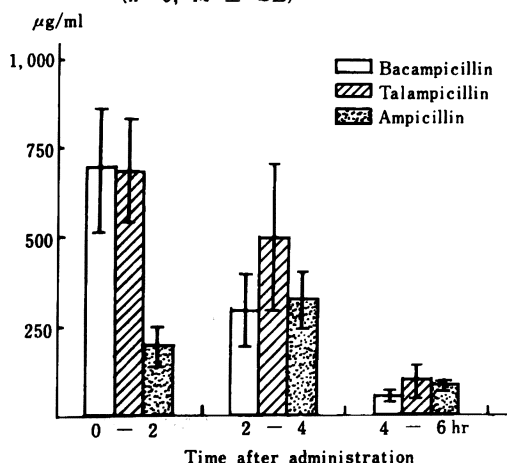
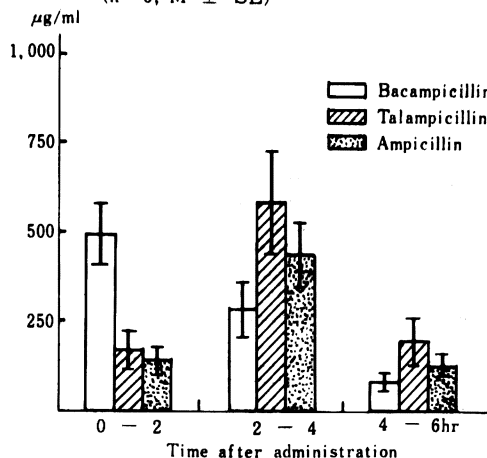


Fig. 12 Urinary levels of Bacampicillin, Talampicillin and Ampicillin administered orally at a dose of 250mg (titer) in a cross-over experiment to healthy volunteers after meal (n=6, M $\pm$ SE)



6時間内の回収率では、空腹時投与時34.7%に対して食後投与時は32.9%と大差が認められない。

空腹時投与時の尿中 ABPC 濃度を3剤間で比較すると Fig. 11 に示したとおりで、投与後最初の2時間では、BAPCでは695 μ g/ml、TAPCでは684 μ g/mlに対して、ABPCでは193 μ g/mlと低値を示し、2～4時間ではTAPCが498 μ g/mlと最も高く、BAPC、ABPCではそれぞれ297 μ g/ml、322 μ g/mlを示した。また、4～6時間においては、BAPC、TAPC、ABPCそれぞれ52.9 μ g/ml、99.8 μ g/ml、82.2 μ g/mlを示した。

食後投与時の尿中 ABPC 濃度を3剤間で比較すると、Fig. 12 に示したとおりで、最初の2時間ではBAPCで498 μ g/ml、TAPCで171 μ g/ml、ABPCで145 μ g/mlとBAPCが最も高い値を示し、2～4時間後ではBAPC投与時289 μ g/ml、TAPC投与時583 μ g/ml、ABPC投与時438 μ g/ml、4～6時間では、BAPC投与時83.8 μ g/ml、TAPC投与時194 μ g/ml、ABPC投与時129 μ g/mlといずれもBAPCが最も低い値を示した。

2. 臨床治療成績

BAPC投与16例の治療成績をTable 5に示した。

気道感染症10例中著効1例、有効5例、無効4例の臨床効果が認められ、細菌学的には2例に菌交代が認められ、3例は無効、他の5例では不明に終った。

このうち、急性気管支炎3例はいずれも臨床的に有効で、うち2例の細菌学的効果は不明、他の1例では *Staph. aureus* と *Haemophilus* より *Klebsiella* と *Enterobacter* に菌交代が認められた。慢性気管支炎は臨床的に有

Table 5 Clinical results with Bacampicillin

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Complication and/or underlying disease	Causative organism	Medication	Clin. effect	Bact. effect	Side effect
1	27	F	Acute bronchitis	—	<i>β-Streptoc.</i>	1.0g×6d	+	?	—
2	68	M	Acute bronchitis	Pulm. tbc	?	1.0g×11d	+	?	—
3	47	F	Acute bronchitis	Bronch. asthma	<i>S. aureus</i> <i>Haemoph.</i>	1.0g×11d	+	Altered	—
4	25	F	Chronic bronchitis	—	<i>Haemoph.</i>	1.0g×21d	+	—	—
5	43	M	COPD +infection	COPD	<i>Haemoph.</i>	1.0g×9d	++	—	—
6	57	M	COPD +infection	COPD	?	1.0g×6d	+	?	Anorexia
7	56	M	Bronchiectasis +infection	Bronchiectasis	<i>S. aureus</i>	1.0g×9d	—	Altered	—
8	63	M	Pneumonia	Pneumonitis	?	1.0g×3d	—	?	—
9	55	M	Pulm. cancer +infection	Pulm. cancer	<i>Haemoph.</i>	1.0g×14d	—	—	—
10	73	M	Pulm. cancer +infection	Pulm. cancer	<i>Haemoph.</i> ?	1.0g×8d	—	?	Diarrhea
11	42	F	Acute cystitis	—	<i>Enteroc.</i>	3 Tab.	?	?	Rash
12	74	F	Acute cystitis	D. M.	<i>E. coli</i>	1.0g×9d	++	+	—
13	38	F	Cystitis	Breast cancer	<i>E. coli</i>	1.0g×3d	—	—	—
14	24	F	Cystitis	SLE	<i>Enteroc.</i>	1.0g×12d	+	+	—
15	36	F	Sepsis	SLE	<i>Salmonella typhimurium</i>	1.0g×15d	+	?	—
16	36	F	Sepsis	SLE	"	1.0g×12d	+	?	—

効の成績が認められたが、起炎菌の *Haemophilus* は除菌し得なかった。COPD 二次感染の 2 例のうち 1 例は有効で細菌学的効果不明、他の 1 例は臨床的に著効の成績を得たが、*Haemophilus* は除菌し得なかった。気管支拡張症では臨床的にも症状の改善が得られず無効に終り、治療前認められた *Staph. aureus* は *Klebsiella*, *Enterobacter* と *Pseudomonas* に菌交代を示した。肺炎 1 例は無効であったが、BAPC 投与中止後 *Aspergillus* による肺感染症であることが判明し、BAPC 無効は当然と考えられた。肺癌二次感染の 2 例はいずれも臨床効果は得られなかった。

急性膀胱炎 4 例中 3 例は、糖尿病、乳癌、あるいは SLE のような基礎疾患・合併症をもつ患者であるが、合併症のない 1 例は副作用のため 3 回で BAPC 投与を中止し判定不能、他の 3 例中 1 例著効、1 例有効、1 例無効の臨床効果が認められ、著効と有効の 2 例においては細菌学的にも起炎菌の消失が認められた。臨床的に無効の 1 例は乳癌の脊椎骨転移により、排尿困難を来したカテーテル留置例である。

敗血症の 2 例は、同一患者であり SLE に合併した

Salm. typhimurium 敗血症の患者であるが、Chloramphenicol により治療後再発熱に対して BAPC の投与を試みたところ解熱し、臨床的に有効と認められ、15 日間で BAPC の投与を中止したところ約 12 日後に再発熱をきたし、再度 BAPC の投与を行なったものであるが、第 2 回目の投与によっても BAPC 投与 2 日後には解熱が認められ、有効と判定した。前後 2 回の BAPC 治療前に行なった血液培養では、常に陰性の成績を得たため細菌学的効果を判定し得なかった。

3. 副作用

症例 6 において BAPC 投与 6 日目に食欲不振を来とし、軽い悪心を訴えたために BAPC 投与を中止し、症例 10 においては BAPC 投与 8 日目に下痢を訴えたために BAPC 投与を中止した。また、症例 11 においては、BAPC 250mg ずつ 3 回投与後顔面に発疹を認めたため以後の BAPC 投与を中止した。発疹は約 1 週間で消失した。なお本症例は過去に薬剤アレルギーの既往を有していなかった。

BAPC 投与前後に末梢血液像、肝機能、腎機能、尿所見を検査し得た症例の検査成績を Table 6 に示す。症

Table 6 Laboratory findings before and after administration of Bacampicillin

Case No.	RBC		Hb		WBC		SGOT		SGPT		Al-p (K-A)		BUN		Serum creat.		Prot. urine	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
2	412	416	13.2	12.5	7,200	8,300	40	49	24	27	8.3	—	18	7	—	—	(—)	(—)
3	428	390	13.2	12.1	10,700	6,900	13	14	11	10	4.3	3.0	6	11	0.9	0.9	(—)	(—)
5	562	509	16.6	14.1	9,000	4,900	370	49	400	91	5.6	4.2	27	16.5	1.2	1.1	(++)	(+)
6	470	481	15.2	15.8	7,600	8,800	18	38	13	44	7.3	—	17	9	1.0	—	(—)	(—)
7	201	299	6.9	10.8	7,700	9,400	15	—	6	—	2.5	—	25	—	2.7	—	(+)	
8	365	383	11.2	11.6	9,800	11,700	21	14	25	7	17.6	—	50	39	4.0	4.0	(++)	(++)
9	286	265	9.7	9.9	10,400	17,800	28	31	22	22	9.0	7.9	9.0	14.0	—	0.9	(—)	(—)
10	328	343	10.2	10.1	3,900	4,900	37	68	46	64	10.9	9.1	7	3.9	—	—	(+)	(—)
11	431	—	12.1	—	4,900	—	11	19	11	12	—	—	17.5	12	—	0.9	(—)	(—)
13	470	416	14.7	13.3	9,400	7,800	23	32	10	14	—	—	22	33	—	—	(+)	(++)
14	416	407	12.8	12.9	9,700	7,500	11	—	17	—	—	—	16	—	—	—	(—)	(—)
16	266	325	8.0	9.8	5,200	7,400	57	19	46	17	—	10.2	30	—	1.0	—	(—)	(—)

B: Before A: After

例10において BAPC 投与後トランスアミナーゼの上昇が認められたが、癌の肝転移のみられた症例であり、基礎疾患の影響と考えられる。また、症例13において BAPC 投与後尿蛋白の増加、BUN の上昇が認められているが、乳癌の全身転移の認められる患者であり、BAPC の影響よりむしろ基礎疾患による影響と考えられた。したがって BAPC により臨床検査成績の異常を招来した症例は存在しなかったと考えられた。

総括ならびに考察

BAPC と TAPC, ABPC の消化管よりの吸収性を比較し、さらにこれら3剤の消化管からの吸収性に対する食餌摂取の影響を検討する目的で、6名の健康成人を対象として cross over 法により、これら3剤それぞれ250mg を空腹時と食後に経口投与し、血清中濃度の推移ならびに尿中排泄量を比較した結果、空腹時投与時の血清中 ABPC 濃度の peak は、BAPC 投与時は $6.29\mu\text{g/ml}$ 、TAPC 投与時は $4.35\mu\text{g/ml}$ 、ABPC 投与時は $2.0\mu\text{g/ml}$ を示し、BAPC 投与時は同一力価量の ABPC 投与時の3.14倍の高い血清中濃度を示し、同じ ABPC のエステル型誘導体である TAPC に比べても1.45倍の血清中濃度を示すことを認めた。食後投与時の血清中濃度の peak は BAPC 投与時 $4.22\mu\text{g/ml}$ 、TAPC 投与時 $2.94\mu\text{g/ml}$ 、ABPC 投与時 $1.43\mu\text{g/ml}$ で、やはり BAPC 投与時が ABPC 投与時の2.95倍、TAPC 投与時の1.44倍と最高値を示し、しかも TAPC および ABPC では食餌摂取により peak に達する時間が投与2時間後と遅延するのに対して、BAPC では食後投与においても空腹時投与と同様投与1時間後に血清中濃度の peak が認められるこ

とが注目された。しかしながら、BAPC においても血清中濃度の peak の値は食餌摂取により TAPC, ABPC 同様低下することも認められた。

6時間内の尿中回収率は、空腹時投与の場合、ABPC 投与時34.7%、TAPC 投与時47.2%であるのに対して、BAPC 投与時は59.4%と高値を示し、とくに薬剤投与後2時間内の回収率は、ABPC 投与時15.6%、TAPC 投与時29.4%に対して BAPC 投与時は41.7%と著差が認められた。食後投与時においても投与後2時間までの尿中回収率は、ABPC 投与時8.6%、TAPC 投与時11.6%に対して BAPC 投与時は32.9%ときわめて高率に回収されることが認められた。

以上の血清中濃度の推移と尿中排泄の成績よりみて、BAPC は ABPC に比較して消化管より速やかに良好に、且つ速やかに吸収され、経口剤として ABPC はもとより TAPC と比較しても、すぐれた性質をもつものと考えられる。

急性気管支炎3例、慢性気管支炎1例、COPD 二次感染2例、気管支拡張症1例、肺炎1例、肺癌二次感染2例、急性膀胱炎4例、敗血症2例、計16例に BAPC 1日1g を経口投与し、著効2例、有効8例、無効5例、判定不能1例の臨床効果をおさめた。呼吸器感染症において無効の4例中2例は肺癌に感染を合併した重症例であり、他の1例は *Aspergillus* による肺感染症で ABPC 無効は当然の結果と考えられた。尿路感染症で無効の1例は、全身の癌転移があり脊椎骨転移に伴う排尿障害に対してカテーテル留置中の複雑性尿路感染症である。

副作用として、1例に3回投与により発疹を、2例に投与6～8日目に食欲不振あるいは下痢をきたし、いず

れも BAPC の投与を中止した。この BAPC 投与に伴う消化管障害は、ABPC のエステル化合物である PVPC において経験した副作用⁴⁾ に比して遙かに低率、軽度であり、TAPC⁵⁾ に比較しても同等以下と考えられる。

BAPC 投与により末梢血液像、肝・腎機能への影響はとくに認められなかった。

結 語

BAPC について基礎的ならびに臨床的検討を行ない以下の成績を得た。

- 1) BAPC は ABPC および TAPC に比して消化管よりの吸収性にすぐれ、250mg を空腹時に投与した場合の血清中濃度の peak は $6.29 \mu\text{g/ml}$ を示し、ABPC の3倍以上、TAPC のほぼ1.5倍の高い血清中濃度を示す。
- 2) 消化管よりの吸収が良好で速やかであることに伴って、尿中排泄量も ABPC および TAPC に比較して高値を示し、ことに投与後2時間内においてその差は著しい。
- 3) 16例の内科系感染症に投与し、著効2例、有効8例、無効5例、判定不能1例の臨床効果を得た。副作用として、発疹、食欲不振、下痢が各1例認められた。(本論文の要旨は第25回日本化学療法学会西日本支部総会において発表した。)

文 献

- 1) BODIN, N.O.; B. EKSTRÖM, U. FORSGREN, L.P., JÄLAR, L. MAGNI, C.H. RAMSAY & B. SJÖBERG: Bacampicillin : a new orally well-absorbed derivative of ampicillin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 8: 518~525, 1975
- 2) SWAHN, A.: Gastrointestinal absorption and metabolism of two ³⁵S-labelled ampicillin esters. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 9: 299~306, 1976
- 3) 三木文雄, 尾崎達郎, 羽田回, 浅井俱和, 川合旭英, 久保研二: Amoxycillin にかんする基礎的ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 21: 1504~1516, 1973
- 4) 三木文雄, 尾崎達郎, 羽田回, 浅井俱和, 川合旭英, 久保研二: Pivampicillin にかんする基礎的ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 22: 467~470, 1974
- 5) 三木文雄, 尾崎達郎, 浅井俱和, 川合旭英, 久保研二, 寺田忠之: Talampicillin hydrochloride にかんする基礎的ならびに臨床的研究. *感染症学雑誌* 49: 526~533, 1975

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BACAMPICILLIN

FUMIO MIKI, TOMOKAZU ASAI, KENJI KUBO, MICHIIHIDE KAWAI,
KENJI TAKAMATSU and MASAKAZU KOHNO

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Osaka City University

Fundamental and clinical studies of bacampicillin were conducted, and the following results were obtained:

- 1) Bacampicillin was superior to ampicillin and talampicillin in the absorption from the digestive tracts. When 250 mg of bacampicillin were administered to fasting volunteers, the serum level showed the peak of $6.29 \mu\text{g/ml}$, which was more than 3 times and about 1.5 times as high as that of ampicillin and talampicillin, respectively.
- 2) In accordance with the good and rapid absorption from the digestive tracts, the amount of the urinary excretion was high as compared with ampicillin and talampicillin. In particular, the difference was remarkable within 2 hours after the administration.
- 3) Bacampicillin was given to 10 cases of respiratory tract infections, 4 cases of urinary tract infections and 2 cases of septicemia, and there observed 2 excellent, 8 good, 5 poor and one unassessable case in the clinical evaluation. As regards the side effects, one case each of eruption, anorexia and diarrhea was found.