

Bacampicillin に関する基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・宍戸春美・今岡 誠・鈴木 寛
 玉置公俊・宇塚良夫・野口行雄・羅 士易
 井手政利・永武 毅・渡辺貴和雄
 長崎大学熱帯医学研究所内科

緒 言

PC系薬物開発下における Ampicillin (ABPC) の登場は、大腸菌を中心とするグラム陰性桿菌に対するスペクトラムの拡大と同時に、内服薬としての性質をもあわせ持ち penicillinase 抵抗性以外の欠点を改善した画期的なことであった。その後は、この ABPC をもとにして、PC系抗生剤の開発はグラム陰性桿菌に対するスペクトラム拡大の方向へと進んだが多くは注射剤としての利用に限定されており、また一方グラム陽性菌に対する抗菌力は ABPC よりやや低下の傾向を示した。そこでグラム陽性球菌に対する抗菌力は Ampicillin に等しくかつ腸管よりの吸収の良い薬物の開発がこころみられ、ABPC の benzyl 基に OH を導入し吸収を良くした Amoxycillin (AMPC)、双極構造であるため吸収のあまり良くない ABPC のもつ carboxy 基を ester 化することにより吸収を良くした Pivampicillin (PVPC)、Talampicillin (TAPC)、Bacampicillin (BAPC) が次々と開発され、これら薬物の胃腸管からの吸収は、約70%~90%となった。

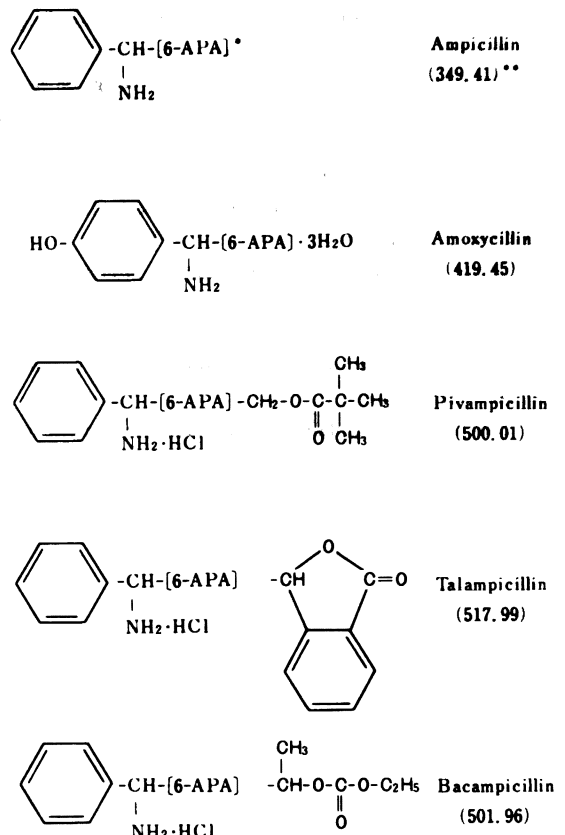
BAPC はスウェーデンの Astra 社で開発された ABPC の ethyloxycarbonyloxyethyl ester で、PVPC、TAPC と同様に体内では ABPC として抗菌力を発揮する。また、ester 基は加水分解によりアセトアルデヒド、炭酸ガス、エタノールになり、各々排泄されるので、毒性は低いとされている。

われわれは、ラットにおける BAPC の臓器内濃度測定および他の経口 PC 剤の血中濃度動態との比較を行ない本剤の基礎的検討を行なうとともに、現在 ABPC が first choice とされるインフルエンザ菌感染症、肺炎球菌感染症、A 群溶連菌感染症、大腸菌感染症を中心として BAPC を投与し、本剤の細菌学的・臨床的効果ならびに副作用を検討し、主として呼吸器感染症に対する本剤の有効性について考察し、有意の結果を得たので報告する。

方 法

以下の測定および臨床例等において ABPC ester である本剤または PVPC の力価は、各々の薬剤と当モル

Fig. 1 Structures of Ampicillin and of orally well-absorbed derivatives of Ampicillin



* : 6-APA=6-amino-penicillanic acid

** : Molecular weight

の ABPC 力価で表示した。

1. 臓器内濃度測定

Wistar 系ラット、体重 100 g、一群 3 匹に本剤 10mg/kg を経口投与し、経時的に脱血屠殺し、血清、肝、腎、

肺の ABPC 濃度を測定した。濃度測定は薄層カップ法で行ない、検定菌は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用い、臓器は 1/15M phosphate buffered saline (PBS) (pH 7.2) にて 3 倍希釈して測定した。標準曲線は ABPC 原末を 1/15M PBS (pH 7.2) にて希釈して作成した。

2. ラットにおける経口ペニシリン剤の血中濃度動態の比較

本剤, ABPC, AMPC, PVPC の 4 剤を体重 100 g の Wistar 系ラットに本剤, ABPC, PVPC は ABPC 力価として 10mg/kg (28.6 $\mu\text{mole/kg}$) を経口投与し、各々の薬剤の ABPC としての血中濃度と AMPC 10mg/kg (23.8 $\mu\text{mole/kg}$) 経口投与時の血中濃度とを測定し、その動態を比較した。濃度測定は薄層カップ法で行ない、検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いた。標準曲線は、本剤, ABPC PVPC 測定時には ABPC の 1/15M PBS (pH 7.2) 希釈系列により、AMPC 測定時には AMPC の同 PBS 希釈系列により作成した。

3. 臨床効果ならびに副作用の検討

(1) 対象

呼吸器感染症 24 例, 尿路感染症 5 例, 計 29 例を本剤投与の対象とし、臨床効果ならびに副作用を検討した。年齢別では、25 才～84 才に分布し、平均 55.9 才、性別では、男 14 例, 女 15 例とほぼ同数である。

(2) 投与方法・投与量

1 錠中に Bacampicillin hydrochloride を ABPC として 250mg (力価) 含有する錠剤を用い、本剤の投与量 750mg～1000mg/day で、それぞれ分 3 毎食後投与または分 4 毎食後・就寝前投与とした。

(3) 効果判定基準

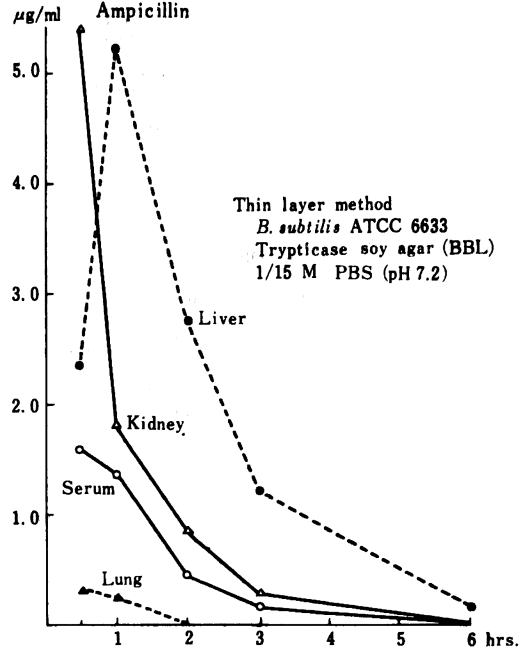
臨床効果は、われわれの効果判定基準¹⁾に従い、著効 (Excellent), 有効 (Good), やや有効 (Fair), 無効 (Poor) の 4 段階で判定した。

結 果

1. 臓器内濃度測定成績 (Fig. 2)

本剤 10mg/kg 経口投与時の各臓器内濃度を、peak 値で比較すると、腎、肝がほぼ等しく高く、各々 5.4 $\mu\text{g/ml}$, 5.2 $\mu\text{g/ml}$, 次いで血清が 1.59 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高いが、肺では他臓器に比し極めて低値で 0.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。30 分値は肝以外で peak が認められ、腎、肝、血清、肺の順となり、1 時間値は肝が peak となり最も高く、以下腎、血清、肺の順であった。以後は 1 時間値の臓器順に濃度が減じ、6 時間値では肝のみに測定可能濃度が認められた。最小二乗法により求めた本剤の血中半減期

Fig. 2 Tissue concentrations of Ampicillin in rats after oral administration of Bacampicillin hydrochloride of equimolar amount to 10mg/kg of Ampicillin



は、37.9分 ($r = -0.9997$) であった。

2. ラットにおける経口ペニシリン剤の血中濃度動態の比較 (Fig. 3)

各薬剤の投与後 30 分, 1 時間, 2 時間, 3 時間および 6 時間において血中濃度を測定したが、30 分に peak を持つ薬剤は、本剤および PVPC で、1 時間に peak を持つものは ABPC, 2 時間のそれは AMPC であった。peak 値で比較すると、高い方から PVPC (4.9 $\mu\text{g/ml}$), 本剤 (1.5 $\mu\text{g/ml}$), AMPC (1.15 $\mu\text{g/ml}$), ABPC (0.76 $\mu\text{g/ml}$) の順となる。6 時間に測定可能な濃度は AMPC のみに認められた。本剤の血中濃度は、ABPC および AMPC より速やかに peak に達し、かつ peak 値が ABPC の約 2 倍, AMPC の約 1.4 倍を有し、これら 2 薬剤より胃腸管からの吸収が優れていることが示唆された。本剤と同様に ABPC ester である PVPC の血中濃度動態は、本剤とほぼ同じで、本剤より約 3 倍高い peak 値を示した。

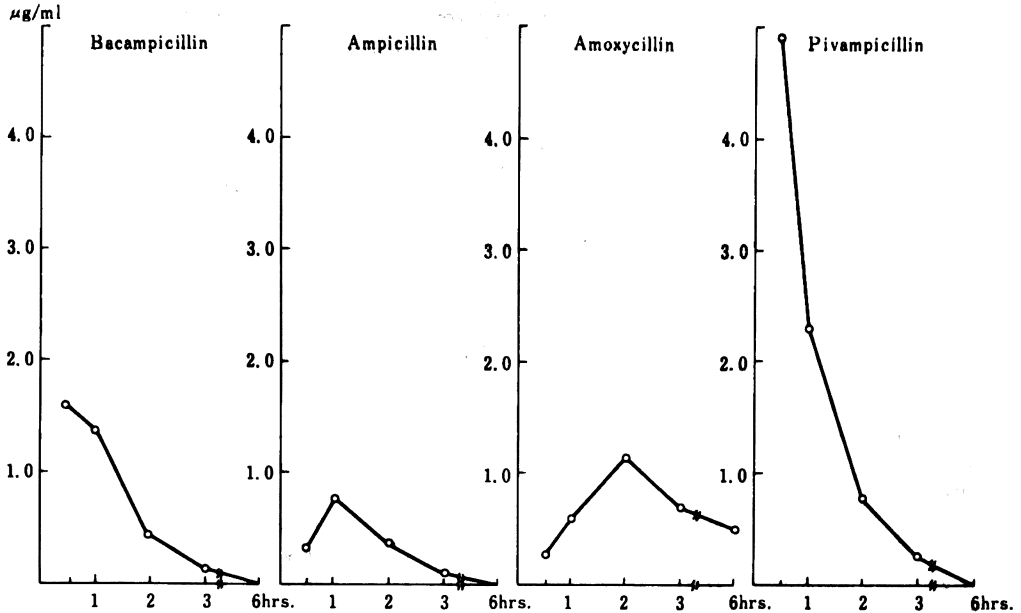
3. 呼吸器感染症に対する本剤の治療効果

本剤投与症例を総括した Table のうち、症例 No. 1～No. 24 の 24 例が呼吸器感染症である。疾患別内訳は、肺炎 1 例, 中葉症候群 1 例, 急性気管支炎 7 例, 慢性気管支炎 11 例, 気管支拡張症 2 例, 急性扁桃炎 2 例で、下

Table 1 Clinical result of Bacampicillin

No.	Case			Diagnosis (Underlying diseases)	Organisms	Dosage	Clinical effect	Side effect
	Name	Age & Sex	B.W					
1	Y. M.	37, M	76	Pneumonia	<i>Strept. pneumo.</i> \rightarrow <i>Strept. pneumo.</i> 10 ⁷ /ml 10 ⁸ /ml	1.0 \times 10	Good	None
2	M. O.	75, M	53	Middle lobe syndrome (Cerebral arteriosclerosis, Hypotension)	<i>H. influ.</i> \rightarrow <i>H. influ.</i> 10 ⁸ /ml 10 ⁹ /ml	0.75 \times 7	Good	None
3	H. N.	64, F	61	Acute bronchitis (Chr. renal failure, Anemia Hypertension)	<i>H. influ.</i> \rightarrow (-) 10 ⁸ /ml	0.75 \times 12	Good	None
4	K. T.	61, F	46	Acute bronchitis (DM, Chr. hepatitis, Cerebral thrombosis)	Mixed Infection	1.0 \times 6	Good	None
5	T. H.	81, M	61	Acute bronchitis (Hodgkin's disease)	<i>H. influ.</i> 10 ⁸ /ml <i>Strept. pneumo.</i> 10 ⁷ /ml } \rightarrow (-)	1.0 \times 7	Good	None
6	E. M.	28, M	68	Acute bronchitis (Old pulm. tbc.)	Mixed infection	1.0 \times 7	Good	None
7	Y. I.	48, F	49	Acute bronchitis	Mixed infection	1.0 \times 5	Fair	None
8	M. O.	75, M	53	Acute bronchitis (Cerebral arteriosclerosis, Hypotension)	<i>Strept. pneumo.</i> \rightarrow (-) 10 ⁸ /ml	1.0 \times 5	Good	None
9	Y. I.	52, F	56	Acute bronchitis (Arteriosclerosis)	<i>Strept. pneumo.</i> \rightarrow (-) 10 ⁸ /ml	1.0 \times 10	Good	None
10	H. F.	28, M	56	Chronic bronchitis (Bronchial asthma)	<i>H. influ.</i> 10 ⁷ /ml \rightarrow (-)	1.0 \times 7	Good	None
11	T. T.	70, F	46	Chronic bronchitis (Hypertension, Arteriosclerosis)	<i>H. influ.</i> 10 ⁷ /ml \rightarrow (-)	1.0 \times 10	Good	None
12	T. S.	83, M	51	Chronic bronchitis (CPE)	<i>H. influ.</i> 10 ⁸ /ml <i>Kleb. pneumo.</i> 10 ⁷ /ml } \rightarrow <i>Kleb. pneumo.</i> 10 ⁹ /ml	0.75 \times 7	Fair	None
13	S. K.	34, F	50	Chronic bronchitis (Bronchial asthma)	Mixed infection	1.0 \times 7	Fair	None
14	Y. O.	67, F	46	Chronic bronchitis (Hypertension, Angina pectoris, Cerebral arteriosclerosis)	Mixed infection	1.0 \times 5	Fair	None
15	S. S.	68, M	47	Chronic bronchitis (Complete A-V block, Pacemaker implantation)	<i>H. influ.</i> 10 ⁸ /ml \rightarrow (-)	1.0 \times 7	Good	None
16	B. H.	80, M	34	Chronic bronchitis (Lung cancer)	Mixed infection	1.0 \times 7	Good	None
17	S. O.	70, M	59	Chronic bronchitis (MSI with heart failure)	<i>H. influ.</i> 10 ⁷ /ml \rightarrow (-)	0.75 \times 5 1.0 \times 5	Good	None
18	K. K.	49, M	58	Chronic bronchitis	Mixed infection	1.0 \times 6	Poor	None
19	T. M.	74, M	37	Chronic bronchitis (Hypertension)	<i>H. influ.</i> 10 ⁷ /ml \rightarrow (-)	0.75 \times 7	Good	None
20	T. S.	84, M	51	Chronic bronchitis (CPE)	<i>H. influ.</i> 10 ⁹ /ml \rightarrow <i>H. influ.</i> 10 ⁹ /ml	1.0 \times 21	Fair	None
21	K. M.	64, F	48	Bronchiectasis	<i>H. influ.</i> 10 ⁷ /ml \rightarrow (-)	1.0 \times 7	Good	None
22	H. Y.	25, F	51	Bronchiectasis	<i>H. influ.</i> 10 ⁷ /ml \rightarrow (-)	1.0 \times 5	Good	None
23	T. K.	41, F	50	Acute tonsillitis (Chr. sinusitis)	<i>Strept. pyogenes</i> \rightarrow (-)	1.0 \times 7	Good	None
24	M. S.	27, M	57	Acute tonsillitis	<i>H. influ.</i> \rightarrow (-)	1.0 \times 7	Good	None
25	K. T.	58, F	48	Acute cystitis (DM)	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml \rightarrow (-)	0.75 \times 7	Excell.	None
26	K. H.	35, F	35	Acute cystitis (Hypotension)	GPB 10 ⁶ /ml \rightarrow (-)	1.0 \times 5	Good	None
27	N. O.	31, F	43	Acute cystitis (Arthritis)	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml \rightarrow (-)	0.75 \times 5	Excell.	None
28	R. N.	84, F	40	Acute cystitis (Hypertension)	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml \rightarrow (-)	0.75 \times 7	Excell.	None
29	M. T.	29, F	52	Acute cystitis	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml \rightarrow <i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml	1.0 \times 3	Good	None

Fig. 3 Serum levels of Ampicillin or Amoxycillin in rats after oral administration of equimolar ($28.6 \mu\text{mole/kg} = 10\text{mg/kg}$ of Ampicillin) Bacampicillin, Ampicillin, Pivampicillin or 10mg/kg of Amoxycillin



気道感染症が主体となっている。起炎菌別には、*Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) が11例と最も多く、*Streptococcus pneumoniae* (*Str. pneumoniae*) 3例、*Streptococcus pyogenes* (*Str. pyogenes*) 1例、*H. influenzae* + *Klebsiella pneumoniae* (*Kl. pneumoniae*) 1例、*H. influenzae* + *Str. pneumoniae* 1例、その他の混合感染7例であった。

起炎菌に対する細菌学的効果を総括すると、*H. influenzae* が起炎菌である感染症13例 (*Str. pneumoniae*, *Kl. pneumoniae* との混合感染2例を含む)のうち、*H. influenzae* の消失11例、有意の減少1例、不変1例；*Str. pneumoniae* が起炎菌である感染症4例 (*H. influenzae* との混合感染1例を含む)のうち、*Str. pneumoniae* の消失3例、有意の減少1例；*Kl. pneumoniae* + *H. influenzae* の1例では *Kl. pneumoniae* は不変；*Str. pyogenes* 扁桃炎では消失の成績が得られた。これは、本剤の *H. influenzae*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes* に対する優れた細菌学的効果を示し、これらの細菌に対する本剤の生体内での抗菌力が高いことを示唆する。一方、1例からの推測ではあるが *Kl. pneumoniae* に対する本剤の治療効果は期待できない。

細菌学的効果に臨床症状への効果を加味した前述の効果判定基準により臨床効果を判定すると、肺炎球菌性肺炎1例、有効；*H. influenzae* による中業症候群1例、

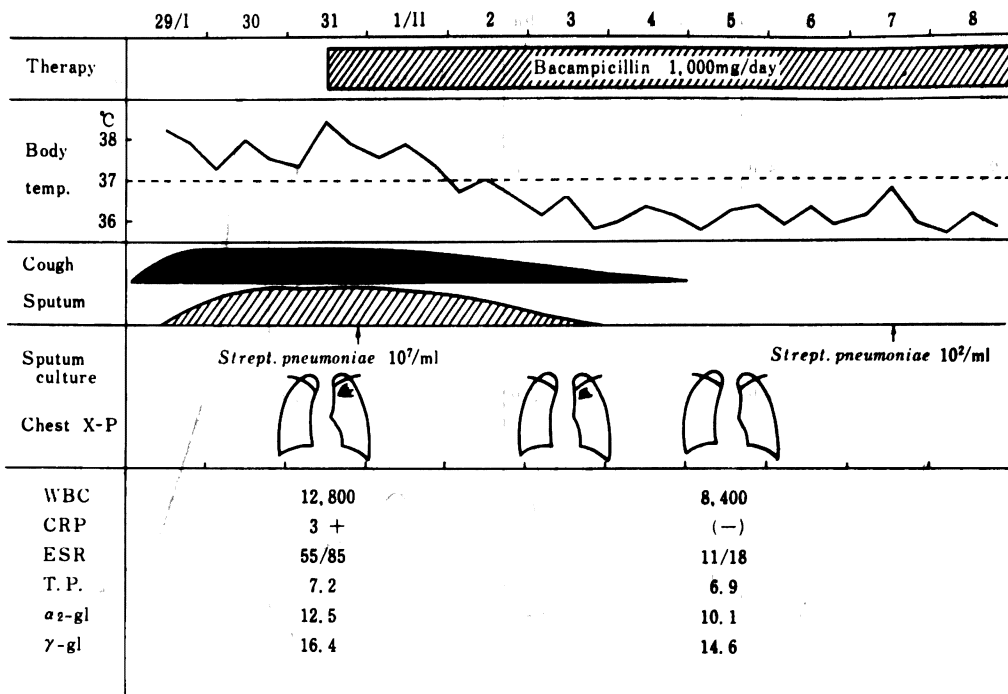
有効；急性気管支炎7例では、*H. influenzae*/*Str. pneumoniae* による4例中4例有効、混合感染3例中有効2例、やや有効1例；慢性気管支炎11例では、*H. influenzae* による6例中有効5例、やや有効1例、*H. influenzae* + *Kl. pneumoniae* 1例やや有効、混合感染4例中有効1例、やや有効2例、無効1例；気管支拡張症に *H. influenzae* が感染した2例では、有効2例；急性扁桃炎2例では、*H. influenzae* による1例有効、*Str. pyogenes* による1例有効となり、呼吸器感染症全体では、有効18例、やや有効5例、無効1例、有効以上の有効率75.0%という対象症例の背景因子を考慮すれば、満足すべき臨床効果が得られた。

次に肺炎球菌性肺炎の1例を記載する (Fig. 4)。

症例 No. 1 Y.M. 37才、男性

昭和52年1月29日より発熱 (38.2°C)、咳嗽、喀痰および咳嗽時の心窩部痛が出現した。同31日初診時、胸部X線写真上、左上肺野 S_3 に相当する部位に肺炎陰影が認められ、喀痰定量培養にて *Str. pneumoniae* が $10^7/\text{ml}$ に分離され、核の左方移動を伴う白血球増多 ($12,800/\text{mm}^3$)、赤沈亢進 (55/85)、CRP (3+) を示したので、肺炎球菌性肺炎と診断し、本剤 1000mg を分4にて経口投与を開始したところ、投与3日目より下熱、他の自覚症状も投与6日目より消失した。胸部X線写真上、投与4日目には肺炎陰影は著明に減少し、投与6日目には消

Fig. 4 Case M. Y. 37 yr M. Pneumonia



失した。白血球数、赤沈、CRPはともに症状の軽快に従い正常化した。投与8日目の喀痰定量培養では、*Str. pneumoniae*が 10^2 /mlに検出され、起炎菌の有意の減少を認めた。

4. 尿路感染症に対する本剤の治療効果

Tableの症例No. 25～No. 29の5例が尿路感染症に対して本剤を投与した症例で、いずれも尿路系に異常はなく、単純性の急性膀胱炎であった。*E. coli*による4例では、起炎菌の消失を3例に認め、前述の効果判定基準により3例とも著効とし、起炎菌の有意の減少が認められなかった1例(症例No. 29)は、患者の判断により3日間で投与を中止したので投与期間が不十分と考えられるが、臨床症状は消失したので有効と判定した。グラム陽性桿菌による1例は起炎菌が消失し、有効と判定した。以上全例に著効または有効の成績が得られた。*E. coli*を中心とする尿路感染症に対して本剤は優れた効果を示すものと考えられる。

5. 副作用

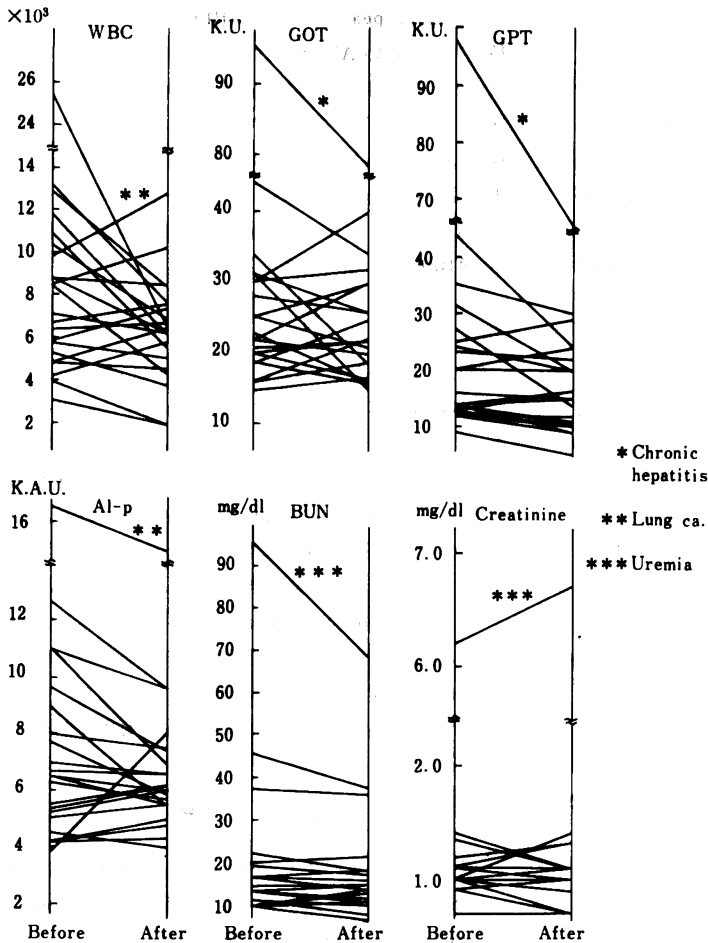
本剤の投与前後における血液検査および生化学検査の成績をFig. 5に示す。慢性肝炎(症例No. 4)におけるトランスアミナーゼの高値、慢性腎不全(症例No. 3)におけるBUN、クレアチニンの高値、肺がん(症例No. 16)におけるアルカリ性フォスファターゼの高値以

外には他に異常を認めず、全例において本剤によると考えられる臨床検査値の異常な変動は全くなかった。本剤のアレルギーと考えられるアナフィラキシー様反応(ショック)、発疹等はなく、悪心、嘔吐、下痢等の胃腸管の障害も認められなかった。

考 察

ABPCの胃腸管からの吸収を改善する方法の1つとして、その双極性をcarboxyl基のester化により被覆したABPC estersが開発され、pivaloyloxymethyl esterであるPVPC、phtalidyl esterであるTAPC、次いで本剤が登場した。これらのABPC estersは、ヒト消化管壁のnonspecific esterasesにより加水分解をうけ、胃で約10～20%、十二指腸で累積約65%、上部小腸で累積約60～90%が吸収される。²⁾ 消化管壁のほか、血液、肝でも加水分解をうけ、血清中にesterとしてはほとんど検出されない。³⁾ 従って、本剤の場合には、胃腸管からの吸収が当モルABPCと比べ5倍速く血中濃度曲線下面積値、尿中排泄および吸収速度定数などで測定したbioavailabilityが30～40%増加した。⁴⁾ われわれが、すでに検討したPVPC、¹⁾ TAPC⁵⁾ならびにAMPC⁶⁾についての臓器内濃度動態の成績と今回の成績とを腎、肝を中心にして比較すると、薬剤投与量、濃度測定条件が異なり厳密なことはいえないが、Fig. 1に示したよう

Fig.5 Laboratory findings before and after the administration



前者の菌種に対しては従来 ABPC が選択されるべき薬剤とされ、細菌学的、臨床的有効性が認められている。一方、後者の菌種では ABPC 以外の薬剤が選択されている。病原性の明確な呼吸器由来 *H. influenzae* に対する ABPC の抗菌力⁷⁾ は、最近開発された Piperacillin, PC-904 よりは劣るが、MIC 値で 0.1~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、しかも 82% が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ という高い抗菌力を有し、経口剤としては、AMPC より ABPC の感受性が優れ、本剤を含めた ABPC esters が安全性が確立されれば first choice となろう。最近、欧米では ABPC 耐性 *H. influenzae* 髄膜炎の報告が相次ぎ^{8,9)} *H. influenzae* 感染症に対する CP の使用が是認されている状況にあるが、^{9) 10)} これ迄には本邦における明確な ABPC 耐性 *H. influenzae* 髄膜炎の報告はなく、我々が報告した慢性気管支炎、気管支拡張症より分離した ABPC 軽度耐性 *H. influenzae* が耐性菌として最初と思われる。しかし今後十分な観察が必要であろう。最近、本邦で PC 耐性 *Str. pneumoniae* の報告がなされ、われわれの病原性の明確な呼吸器由来株でも、*Str. pneumoniae* の ABPC に対する MIC の分布は 0.025

に本剤と PVPC とは構造上の類似があり、臓器内濃度動態が近似している。TAPC は他の ABPC esters よりむしろ ABPC, AMPC と似た臓器内濃度動態を示すようである。臓器内濃度動態は、各薬剤の胃腸管からの吸収速度、肝での停滞時間、腎からの排泄速度、血清蛋白との結合率、生体膜透過性等の因子により規定されるであろうがこの点に関しては、今後、実験条件を同一にした測定系で検討する予定である。

本剤を経口投与すると速やかに加水分解され ABPC として抗菌力を発揮するので、*in vitro* における本剤の抗菌力を考える場合、ABPC の *in vitro* における成績が本剤の抗菌力の指標となる。呼吸器感染症の主な起炎菌のうち、*H. influenzae*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes* に対する ABPC の抗菌力は優れているが、*Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa* に対して ABPC の抗菌力が低い。

$\mu\text{g/ml}$ に peak を有し 0.013~0.05 $\mu\text{g/ml}$ が大半を占めるが、1株 (63株測定中) のみ 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の菌であった。¹¹⁾ それ故現在でも他系の抗生剤より MIC において優れている PC 剤が *Str. pneumoniae* に対する first choice であることに変わりはない。欧米では PC・CP 耐性 *Str. pneumoniae* 髄膜炎による死亡の報告¹²⁾ も含め PC 耐性 *Str. pneumoniae* の報告が相次いでいるので、本邦でも耐性 *Str. pneumoniae* の今後について厳重な監視が必要である。*Str. pneumoniae* に対する PC 剤相互間の優劣は、抗菌力、血清および臓器内濃度・体内動態、安全性等の各方面からの検討の上で判断すべきである。抗菌力の面では、¹¹⁾ AMPC \approx PC-904 \approx PCG \approx ABPC \approx Piperacillin > Ticarcillin の順となり、経口剤と比較すると AMPC が ABPC より優れている成績が得られているが、その他の面からの同一条件下で比較検

討した成績の報告はないので、現時点での AMPC と ABPC esters との比較は差控えたい。*Str. pyogenes* に対する抗菌力は、ABPC と AMPC が $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ で、合成 PC 剤中最も優れ、かつ PC 耐性は全く認められていないので、¹³⁾ *Str. pyogenes* 感染症には本剤を含めた ABPC esters ないし AMPC が、first choice となろう。

対象例の年齢、基礎疾患、重症度等の背景因子、本剤の投与量、投与回数、投与期間が異なり同一レベルで比較はできないが、今回の呼吸器感染症24例の有効率75.0%を、慢性気管支炎の急性増悪21例、¹⁴⁾ 慢性気管支炎・気管支拡張症の急性増悪および肺炎計512例、¹⁵⁾ 急性扁桃周囲炎68例¹⁶⁾の成績と比較すると低い有効率である。しかしながら、その内訳を詳細に検討してみると、内容的には一致している点が多い。すなわち、*H. influenzae* /*Str. pneumoniae* による慢性気管支炎/肺炎について比較すると、現在までの報告¹⁴⁾ ¹⁵⁾ とわれわれの成績とがともに非常に高い有効率を示す。また、約400mg/day 投与では有効率が有意に低く、¹⁴⁾ 約800mg/day を2倍量に増量投与しても各々の臨床効果に有意の差はなく、¹⁴⁾ われわれが用いた1日量250mg×3または250mg×4の投与が、*H. influenzae* /*Str. pneumoniae* による下気道感染症に対し必要かつ十分な投与量と考えられる。これに対し、*Str. pyogenes* による上気道感染症では、外科的処置後の急性扁桃周囲炎において140mg×2/day 投与でも膿汁中に治療有効濃度が検出され ABPC 500mg×3 day 投与とに有意差が認められないこと¹⁶⁾ から、われわれが用いた下気道感染症と同量の投与は、少なくとも *Str. pyogenes* 等の ABPC 高度感受性菌が起炎菌の場合には、必ずしも必要でないことが示唆される。

ABPC の経口投与が禁用されるに従い、ABPC 耐性腸内細菌の出現→増加、下痢といった不完全吸収による腸内細菌叢への影響が目立つようになり、副作用の面でも本剤は、上部胃腸管においてほとんど完全に吸収されるので腸内細菌叢への影響が少なく、ABPC より優れていると期待される。現在までの報告によれば、下痢の出現率は ABPC より統計学的に有意に低く¹⁵⁾ ¹⁶⁾ TAPC より低いとされ、下痢以外の胃腸症状でも TAPC より少なく、副作用全体では5.4%でしかも大部分が中等度～軽度であるとの報告があるので、¹⁵⁾ PVPC での高い胃腸症状発現率⁴⁾ とあわせて考えると、ABPC esters の中で本剤がおそらく最も安全性が高いかもしれないが、副作用の面からも ABPC esters の同一母集団での比較が望まれる。

AMPC および ABPC esters の両剤が、腸管からの吸

収、*in vivo* の効果において、ABPC より優れていることは明らかである。今後、AMPC と ABPC との抗菌力のわずかな差、peak 値で勝る ABPC esters と血中濃度持続時間の長い AMPC との血中濃度推移における相違、代謝（産物）、排泄、および安全性の問題を中心とする臨床応用上の AMPC と ABPC esters の比較、さらに ABPC esters 相互間の比較により、それぞれの適応、優劣が論じられることになろう。従って、現時点での本剤の位置づけは、*in vivo* の効果ならびに副作用の検討より、ABPC より有用であると結論される。

結 論

新しい吸収良好な経口 PC 剤、ABPC esters のひとつ、Bacampicillin について基礎的・臨床的研究を行った。

ラットにおける臓器内濃度測定で、ABPC より吸収が速やかで2倍高い血中 peak 値が得られた。呼吸器感染症24例、尿路感染症5例に本剤750mg/day または1000mg/day を分3または分4経口投与し、*H. influenzae*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes* による呼吸器感染症ならびに *E. coli* による尿路感染症に対する有効性が確認された。29例全てに副作用は認められなかった。

以上の検討より、本剤は、ABPC より有用であると結論された。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 木村久男, 西岡きよ, 宇塚良夫, 野口行雄, 前田敏行, 鈴木隆一郎, 横山絃一: Pivampicillin に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 22: 406~410, 1974
- 2) SWAHN, Å.: Gastrointestinal absorption and metabolism of two ³⁵S-labelled ampicillin esters. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 9: 299~306, 1976
- 3) BODIN, N.-O.; B. EKSTRÖM, U. FÖRSGRÉN, L. -P. JALAR, L. MAGNI, C. -H. RAMSAY & B. SJÖBERG: Bacampicillin: a new orally well-absorbed derivative of ampicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 8: 518~525, 1975
- 4) ROZENCWEIG, M.; M. STAQUET & J. KLASTERSKY: Antibacterial activity and pharmacokinetics of bacampicillin and ampicillin. *Clin. Pharmacol. & Therapeutics* 19: 592~597, 1976
- 5) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 木村久男, 西岡きよ, 本田一陽, 飯野正典, 松橋昭夫, 伊藤正秋, 高

- 杉良吉, 小野寺幸男, 永塚道夫, 吉田司, 福士主計 : Talampicillin (PC-183) に関する基礎的・臨床的研究. 感染症学雑誌 49 : 485~493, 1975
- 6) 松本慶蔵, 木村久男, 西岡きよ, 宇塚良夫, 野口行雄, 林雅人, 斎藤順治, 伊藤政志, 鈴木治, 横山絃一, 前田敏行 : Amoxycillin にかんする基礎的・臨床的研究 (呼吸器感染症を対象とした Ampicillin との比較を中心に). Chemotherapy 21 : 1427~1435, 1973
- 7) 松本慶蔵, 渡辺貴和男, 宇塚良夫, 鈴木寛, 野口行雄, 永武毅 : インフルエンザ菌の抗生物質感受性 (PC耐性菌の出現) と血清型別および保存法と輸送. Chemotherapy 26 : 167~174, 1978
- 8) TOMEN, M. O.; S. E. STARR, J. E. MCGOWAN, JR., P. M. TERRY & A. NAHIAS: Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b infection. J. A. M. A. 229 : 295~297, 1974
- 9) JACOBSON, J. A., J. B. MCCORMICK, P. HAYES, C. THOPNSBERRY & L. KIRVIN.: Epidemiological characteristics of infections caused by ampicillin resistant *Hemophilus influenzae*. Pediatrics 58 : 388~391, 1976
- 10) Commitee on Infectious Disease : Current status of ampicillin resistant *Hemophilus influenzae* type b. Pediatrics 57 : 417, 1976
- 11) 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 鈴木寛, 宇塚良夫, 岩崎温子 : 病原性の明確な肺炎球菌の抗菌物質感受性と血清型別. Chemotherapy 25 : 2988~2992, 1977
- 12) APPELBAUM, P. C.; A. BHAMJEE, J. N. SCRAGG, A. F. HALLETT, A. J. BOWEN & R. C. COOPER: *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. Lancet ii : 995~997, 1977
- 13) 矢戸春美, 関口博史, 沼崎義夫, 松本慶蔵 : 国立仙台病院小児科外来患児より分離された A 群溶連菌の薬剤感受性と T 型別について. 感染症学雑誌, 投稿中
- 14) MAESEN, F. P. V.; H. BEEUWKES, B. I. DAVIES, H. J. BUYTENDICK, P. J. BROMBACHER, & J. WESSMAN: Bacampicillin in acute exacerbations of chronic bronchitis—a dose-range study. J. Antimicrob. Chemother. 2 : 279~285, 1976
- 15) SJÖVALL: Lower respiratory tract infections treated with bacampicillin: a dose comparison. J. Int. Med. Res. 5 : 313~321, 1977
- 16) HALLANDER, H. O.; A. FLODSTRÖM & J. SJÖVALL: Pharmacological and clinical study of bacampicillin in acute peritonitis a comparison with ampicillin. Antimicrob. Agents Chemother. 11 : 185~190, 1977

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON BACAMPICILLIN

KEIZO MATSUMOTO, HARUMI SHISHIDO, MAKOTO IMAOKA, HIROSHI SUZUKI,
KIMITOSHI TAMAKI, YOSHIO UZUKA, YUKIO NOGUCHI, SHIEKI RAH,
MASATOSHI IDE, TSUYOSHI NAGATAKE and KIWAO WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

Laboratory and clinical studies were made on bacampicillin, a new orally well-absorbed derivative of ampicillin belonging to ampicillin esters.

In the determination of tissue levels in rats, the absorption of bacampicillin as rapid as compared with ampicillin, and the peak value of the blood level was twice higher than that of ampicillin.

Bacampicillin was orally administered to 24 patients with respiratory tract infections and 5 patients with urinary tract infections at the daily dose of 750 mg or 1000 mg in 3- or 4-divided portions. As the results, it was confirmed that bacampicillin was effective to respiratory tract infections caused by *H. influenzae* and *Str. pneumoniae* and *Str. pyogenes* and urinary tract infections caused by *E. coli*. No side effects were observed in all the 29 subjects. It was concluded that bacampicillin is more useful than ampicillin.