

## 小児科領域における新内服 Penicillin, Bacampicillin に関する 2, 3 の検討

中沢 進・佐藤 肇・新納憲司  
 都立荏原病院小児科, 昭和大学医学部小児科学教室  
 近岡秀次郎  
 総合高津中央病院小児科  
 平間裕一・成田 章  
 昭和大学医学部第二薬理学教室

Bacampicillin (BAPC) は, Ampicillin (ABPC) のエステル化合物であり (Fig. 1), 小腸よりエステル型のままよく吸収され, 腸壁の non-specific esterase により加水分解され, ABPC となって生体内に分布するが, 血中濃度は ABPC 内服時に比較して 2~3 倍高く, peak 値に達する時間も 0.5~1 時間と極めて早い点が特徴とされている<sup>1)</sup>。以上の性状は既に私等が検討した合成 Penicillin, Talampicillin に類似している<sup>2)</sup>。今回 BAPC 錠を使用しての一連の検討を行なってみたので以下今日までの概況について報告する。

使用した製剤は 1 錠中 BAPC 125mg 含有製剤 (ABPC 力価として) である。

## 血中濃度, 尿中排泄率測定成績

測定法は標示菌として, 枯草菌 ATCC 6633 の芽胞液を使用, 薄層平板 Disk 法によった。

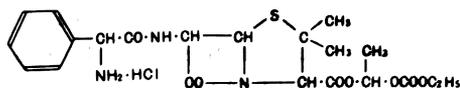
この際の standard ならびに尿の稀釈には pH 7.2 の buffer solution を使用し, 尿は 100 倍に稀釈し, 測定材料として使用した。

1) 1 回 125mg 内服後の成績 (Table 1, Fig. 2)

2 例の小児に 1 回約 7~10 mg/kg 内服後の血中濃度の peak は 30 分目にあつて平均 7.75  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間

Fig. 1 Structural formula

## 1) Structure



## 2) Chemical name

1-[(Ethoxycarbonyl)oxy]ethyl (2S,5R,6R)-6-[(R)-2-amino-2-phenyl-acetyl-amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate hydrochloride

## 3) Generic name

Bacampicillin hydrochloride

Table 1 Serum level and urinary excretion rate of ABPC in children after single oral administration of BAPC 125mg

Name, Sex (Age)	Body weight (kg)	Serum level ( $\mu\text{g/ml}$ )					Urinary excretion rates (%) 0~6 h.
		30min.	1 h.	2 h.	4 h.	6 h.	
O. W. ♂ (4 y. 7 m.)	13	6.1	5.4	5.0	2.6	1.6	68%
T. H. ♂ (6 y.)	19	9.4	6.5	2.5	0.5	0.2	72%
Average		7.75	5.95	3.75	1.55	0.9	70%

Fig. 2 Serum level and urinary excretion rate of ABPC in children after single oral administration of BAPC 125mg

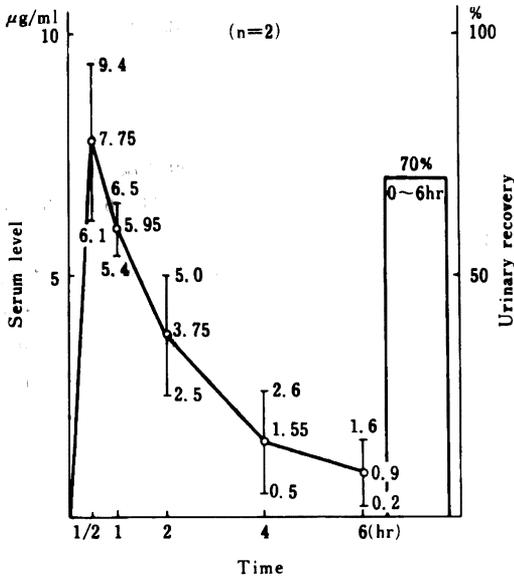


Fig. 3 Serum level and urinary excretion rate of ABPC in children after single oral administration of BAPC 250mg

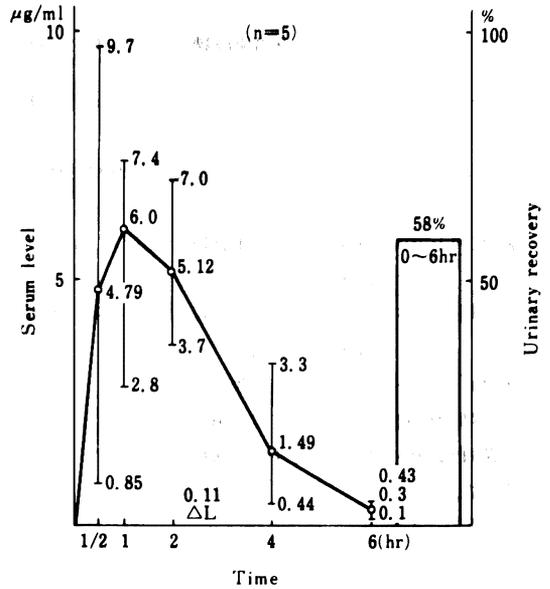


Table 2 Serum level and urinary excretion rate of ABPC in children after single oral administration of BAPC 250mg

Name, Sex (Age)	Body weight (kg)	Serum level (µg/ml)					Urinary excretion rates (%)	
		30min.	1 h.	2 h.	4 h.	6 h.	0 ~ 6 h.	6 ~ 12h.
E. H. ♂ (5 y. 4 m.)	17	4.9	7.4	5.4	3.3	0.25	71.4%	
H. S. ♂ (5 y. 5 m.)	15	9.7	8.3	3.7	1.0	0.31	74.5%	1.7%
O. B. ♂ (5 y. 5 m.)	17	2.8	4.8	7.0 (L: 0.11)	1.4	0.39	61.6%	0.9%
S. T. ♂ (7 y)	17	0.85	2.8	5.0	1.3	0.43	23.0%	
O. K. ♂ (3 y. 1 m.)	20	5.7	7.1	4.5	0.44	0.1	64.0%	
Average		4.79	6.08	5.12	1.49	0.3	58.9%	1.3%

(L: Liquor cerebrospinalis)

5.95 µg/ml, 2時間 3.75 µg/ml と高濃度が持続したが, 6時間目には著しく低下した(0.9 µg/ml)。

6時間目までの尿中排泄率は投与量の70%であった。

2) 1回250mg内服後の成績 (Table 2, Fig. 3)

5例の小児に1回 250mg内服時の血中濃度であるが, 1回の投与量が約12~15 mg/kg に分布していることになる。30分目では 0.85~9.7 µg/ml に分布し, 平均 4.79 µg/ml, この群では peak は1時間目にあり平均

6.08 µg/ml, 2時間値も平均 5.12 µg/ml と高く, 6時間目には平均 0.3 µg/ml と低下した。

血中濃度の成績は1回7~10 mg/kg, 12~15 mg/kg 群間に各検査時間において大差のみられない結果であった。

6時間までの尿中排泄率は23~74.5%に分布し, 平均投与量の58.9%が活性の状態では排泄されたが, 6~12時間の尿中排泄率は1.3%と低かった。

5年5ヵ月男児例で血中濃度と髄液濃度とを同時に測定してみたが、血中濃度 7.0  $\mu\text{g/ml}$  に比較して髄液濃度は 0.11  $\mu\text{g/ml}$  と低かった。

#### 小児疾患治療成績 (Table 3, 4, 5)

治療対象疾患は計21例で猩紅熱の1例を除き全例急性呼吸器感染症であった。

治療効果の判定は従来私等が各種抗生剤投与時に使用した以下の基準によって行なった。

著効(+)……治療開始後3～4日以内に主症状消失または著しく好転

は著しく好転

有効(+)……治療開始後5～6日以内に主症状消失または著しく好転

は著しく好転

無効(-)……臨床効果判定困難

なお咽頭粘液培養によって起炎菌の証明を行ない、病原性菌種については3濃度 Disk 法によって感性態度を検査した。

BAPC 錠の投与法は1回1～2錠 (125～250 mg) 1日3～4回となっている。

#### 1) 急性扁桃炎……8例

咽頭粘膜、扁桃の著明な発赤、腫脹と38°C前後の高熱を主訴として来院した症例であり、2例の咽頭粘液から *S. aureus* が多数に証明されているが、いずれも ABPC 高度感性株であった。全例 BAPC 約 30mg/kg/日 4～7日間の投与を行なっているが、8例中平温に復するまでの日数が1日4例、2日2例、3日2例で6例は3～4日目には局所炎症所見も著しく好転した。

猩紅熱の1例は来院までに ABPC を内服していたため咽頭粘液からの溶連菌の培養は陰性であったが、来院時の体温38.6°C、咽頭粘膜、扁桃の発赤、腫脹は著明で全身性に定型的な発疹のある症例であったが、内服1日目で平温に復し、以後の再発熱がなく、入院期間中(12日)頻りに咽頭培養を行なったが溶連菌は陰性であり、臨床的にみて著効例であった。

Table 3 Results of BAPC oral treatment

No.	Age, Sex (B. W. : kg)	Diagnosis	BAPC administration		Isolated organisms and sensitivity (throat mucosa)	Days till disappearance of fever	Clinical effect	Side effect
			Single dose (mg) × Times × Days	Total dose (g)				
1	3 y. 9 m. ♂ (17)	Acute tonsillitis	125 × 4 × 5	2.5	Normal flora	1	+	-
2	4 y. ♀ (15)	"	125 × 4 × 7	3.5	"	3	+	-
3	6 y. ♂ (21)	"	250 × 3 × 7	5.25	"	2	+	-
4	7 y. 2 m. ♂ (19.5)	"	250 × 3 × 4	3.0	<i>Staph. aureus</i> ABPC (##) CER (##)	1	+	-
5	7 y. 3 m. ♀ (18)	"	250 × 3 × 4	3.0	Normal flora	1	+	-
6	8 y. ♀ (24.5)	"	250 × 3 × 7	5.25	"	2	+	-
7	8 y. 4 m. ♂ (25.2)	"	250 × 3 × 6	4.5	"	3	+	-
8	9 y. 11 m. ♂ (31)	"	250 × 3 × 5	3.75	<i>Staph. aureus</i> ABPC (##) CER (##)	1	+	-
9	5 y. ♂ (16.5)	Scarlet fever	250 1 × 3 × 10 125	6.25	Negative	1	+	-

Table 4 Results of BAPC oral treatment

No	Age, Sex (B. W. : kg)	Diagnosis	BAPC administration		Isolated organisms and sensitivity (cole of boil)	Days till disappearance of fever (cole of boil)	Clinical effect	Side effect
			Single dose (mg) × Times × Days	Total dose (g)				
10	4 y. 8 m. ♂ (13)	Lacunar tonsillitis	125 × 3 × 5	1.875	<i>Staph. aureus</i> ABPC (##) CER (##)	2 (3)	+	—
11	5 y. ♂ (16)		125 7 × 3 × 6 250	3.75	<i>β-hemo. Str.(A)</i> ABPC (##) CER (##)	2 (3)	+	—
12	6 y. ♂ (19)		125 × 4 × 7	3.5	Normal flora	2 (3)	+	—
13	8 y. 2 m. ♂ (20.5)		250 × 3 × 8	6.0	"	2 (3)	+	—
14	12 y. ♂ (32)		250 × 3 × 4	3.0	<i>β-hemo. Str.(A)</i> ABPC (##) CER (##)	1 (3)	+	—
15	12 y. 11 m. ♂ (50)	Lacunar (gangrenous) tonsillitis	250 × 3 × 1 500 × 3 × 6	9.75	<i>K. pneumo.</i> ABPC (##) CER (##) <i>Staph. aureus</i> ABPC (##) CER (##)	2 (6)	+	Nausea, Administration was stopped for 2 days
16	5 y. 1 m. ♀ (13.5)	Lacunar tonsillitis (measles)	125 × 3 × 9	3.375	Normal flora	2 (3)	+	—

Table 5 Results of BAPC oral treatment

No.	Age, Sex (B. W. : kg)	Diagnosis	BAPC administration		Isolated organisms (throat mucosa)	Days till disappearance of main symptoms	Clinical effect	Side effect
			Single dose (mg) × Times × Days	Total dose (g)				
17	5 y. ♀ (16)	Acute bronchitis	125 × 4 × 7	3.5	Normal flora	4	+	—
18	5 y. ♂ (18)		125 × 4 × 7	3.5	"	5	+	—
19	6 y. ♀ (19.5)		250 × 3 × 7	5.25	"	6	+	—
20	8 y. ♀ (24)		250 × 3 × 6	4.5	"	4	+	—
21	8 y. 8 m. ♂ (27)		250 × 3 × 7	5.25	"	5	+	—

## 2) 腺窩性扁桃炎……7例

急性扁桃炎に比較して局所の炎症々状が強く偽膜があり、いずれも高熱(38~39.0°C)があった。7例中咽頭粘液培養により *S. aureus* 1例, A群 *Streptococcus haemolyticus* 2例, *Klebsiella* と *S. aureus* の混合

感染1例が証明されているが、此等の菌株はいずれも、ABPCに対して高度感染株で占められていた。BAPCの1日の投与量 30 mg/kg/日 前後が大半であり、投与期間は4~9日間に分布していたが、1~4日(大半1~2日)で平温となり、大半3日目で膿栓も消失し、炎症

症状も好転した。1例 (No. 15 症例, 12年11ヵ月♀) で腺窩性扁桃炎から壞疽性に移行した重症型で *Klebsiella*, *Staphylococcus* の混合感染の証明された症例では1日0.75g, 1.5g 2日間の投与で嘔気が起こったため2日間内服を中止し, 以後1日1.5g, 5日間の内服を継続したがその後嘔気, 嘔吐はみられず, 6日目には咽頭所見も好転した。

### 3) 急性気管支炎……5例

発熱, 咳嗽増加を主訴として来院, 胸部の散在性湿性ラ音, レントゲン所見等から診定された病型であるが, BAPC 約 30mg/kg/日 6~7日間の投与で, 4例は4~5日以内に胸部所見は殆んど消失, 以後順調に経過した。

### 肝・腎機能, 血液所見に及ぼす影響 (Fig. 4, 5)

本剤投与時ならびに大半6~10日後 (内服中止1~3日目となる) の肝, 腎機能, 血液所見について比較検査を行なってみた。

Fig. 4 Influence on GOT and GPT after continuous oral administration of BAPC

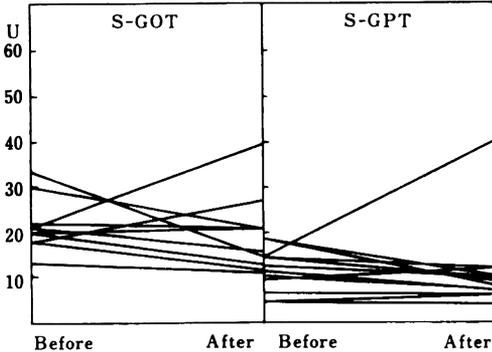
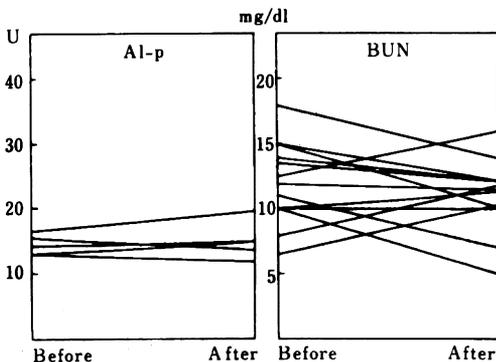


Fig. 5 Influence on Al-p and BUN after continuous oral administration of BAPC



肝機能は Sigma-Frankel 法による GOT, GPT, King-Armstrong 法による Al-p (Alkaliphosphatase), 腎機能は Urease indophenol 法による BUN を中心として検査を行なってみたが, 投与後病的上昇のみられた症例はなく, 少数例からの血液所見であるが何等の異常もみられなかった。

### 考 察

Bacampicillin は内服後消化管からの吸収がよく, 従来の Ampicillin に比較して高血中濃度の得られる新しいタイプの半合成 penicillin 剤である。Amoxicillin<sup>2)</sup>, Pivampicillin<sup>3)</sup>, Talampicillin<sup>4)</sup> 等の各種成績については私等は既に報告してきたところであるが, 此等の吸収, 排泄, 各種小児急性感染症に対する治療成績に比較して, 今回検討された Bacampicillin の成績の間に全般的にみて大差がなく, 内服後の血中濃度の peak は30分から1時間目にあつて高かつたが, 6時間目には著しく低下し, 又6時間までに投与量の大半が活性の状態では尿中に排泄された。急性呼吸器感染症の大半は本剤の約 30mg/kg/日 の投与によく反応し, 以下の成績を取ることができた。

### 結 び

内服によって従来の ABPC に比較して2~3倍の高血中濃度を示す Bacampicillin 錠を使用しての小児科領域における一連の検討を行ない以下の成果を取ることが出来た。

1) 小児に約 7~15mg/kg 投与した際の血中濃度の peak は内服後30分~1時間目にあつて平均 6.08~7.75  $\mu\text{g/ml}$  に分布し, 2時間目まで高血中濃度の持続がみられた (平均 3.75~5.12  $\mu\text{g/ml}$ )。

2) 内服6時間目までの尿中排泄率は大半投与量の約 60~70% に分布していた。

3) 急性扁桃炎, 猩紅熱, 腺窩性扁桃炎, 急性気管支炎計21例が今回の治療の対象となったわけであるが, 大半 30mg/kg/日 前後 (3~4回に分割投与) の連続投与で全例に本剤によると思われる治療効果を認めることが出来た。

4) 本剤約 30mg/kg/日 の連続内服によって肝, 腎機能, 血液所見に悪影響のみられた症例は無かつたが1例に嘔気を伴った症例があつた。

5) 発疹等のみられた症例もなかつた。

(本論文の要旨は昭和52年12月, 第25回日本化学療法学会西日本支部総会で報告された。)

## 文 献

- 1) BODIN, N.O.; B. EKSTRÖM, U. FORSGREN, 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
- 2) 中沢道, 岡秀, 佐藤肇, 渡辺修, 藤井尚道, 平間裕一, 近岡秀次郎: 小児科領域における新合成 Penicillin, Amoxycillin にかんする臨床的研究。 *Chemotherapy* 21: 1572~1585, 1973
- 3) 中沢道, 佐藤肇, 渡辺修, 藤井尚道, 岡秀, 近岡秀次郎: 小児科領域における新広域 Penicillin, Pivampicillin に関する臨床的研究。 *Chemotherapy* 22: 490~496, 1974
- 4) 中沢道, 近岡秀次郎, 岡秀, 佐藤肇, 渡辺修, 藤井尚道, 平間裕一, 新井蔵吉: 新広域 Penicillin, Talampicillin の小児科領域における基礎的, 臨床的研究。 *感染症学雑誌* 49: 593~599, 1975

## SOME INVESTIGATIONS ON BACAMPICILLIN, A NEW ORAL PENICILLIN

SUSUMU NAKAZAWA, HAJIME SATO and KENJI NIINO

Department of Pediatrics, Metropolitan Ebara Hospital and  
Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine

HIDEJIRO CHIKAOKA

Department of Pediatrics, Takatsu Central Hospital

YUICHI HIRAMA and AKIRA NARITA

The Second Department of Pharmacology, Showa University, School of Medicine

Bacampicillin shows 2~3 times higher serum level than ampicillin by oral administration.

We investigated bacampicillin in the field of pediatrics and following results were obtained.

- 1) Bacampicillin was administered orally about 7~15mg/kg to children. The serum level peak (average 6.08~7.75 $\mu$ g/ml) was obtained at 30min.~1h. after administration and high serum level (average 3.75~5.12 $\mu$ g/ml) was kept till 2h.
- 2) Urinary excretion rate within 6h, was about 60~70% of dose administered.
- 3) Twenty one cases of acute tonsillitis, scarlet fever, lacunar tonsillitis and acute bronchitis were administered at a dose of 30mg/kg/day (t.i.d. or q.i.d) continuously and good clinical effect was obtained in all patients treated.
- 4) No abnormal laboratory finding was observed in liver, kidney and blood after continuous oral administration. (about 30mg/kg daily)
- 5) In no case, rash was observed.