

## 小児科領域における Bacampicillin の臨床的検討

小林 裕・森川嘉郎・春田恒和・藤原 徹

神戸市立中央市民病院小児科

本剤は Ampicillin (ABPC) のエステル化合物であるが、酸に安定で脂溶性が高く、エステル型のまま小腸より吸収され、直ちに腸壁の non-specific esterase によって加水分解されて ABPC となり、生体内では ABPC として作用する<sup>1)</sup>。

本剤の特長は ABPC に比べて吸収がすぐれている点にあるが、その安全性については、基礎実験および欧米における臨床試験の成績から、先ず問題がないものと考えられる。

われわれも本剤について若干の検討を加える機会を得たので、その成績について報告したい。

## 対象および方法

## 1) 小児における吸収排泄

2例の小児に本剤を使用した際採取した血液の一部について血中濃度を測定した。うち1例については6時間までの尿中排泄をも検討した。測定法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする paper disc 法である。Standard は Monitrol I および pH 7.0 磷酸緩衝液 (PBS) で作製し、血清については両者を用い、尿中濃度は PBS standard の値を求めた。

## 2) 臨床検討

対象は1977年5月から8月の間に神戸市立中央市民病院小児科において取扱った小児急性細菌感染症例のうち、ABPC が適応と考えられた21例である。うち1例は錠剤のため内服できず他剤に変更、2例は投与後来院せず脱落した。したがって残り18例について集計した。

18例の年齢、性、体重、診断名、検出菌とその disc 感受性、本剤の投与量、日数、臨床経過、効果判定、副作用の有無を一覧表として Table 1 に示した。扁桃炎13、尿路感染症2、消化器感染症3例であった。なお表の主要症状所見消失日数は投与開始日を0日として計算してあるので、例えば 2-fever とあるのは、投与開始翌々日に下熱したことを意味する。

扁桃炎は投与開始後3~4日目および7日目に来院させ、所見をとるとともに諸検査を行った。咽頭培養は投与前と3~4日目に来院時に実施した。尿路感染症は初め

3~4日は毎日来院させ、検尿と尿培養を行った。消化器感染症は入院患児なので、毎日チェックできた。効果判定規準は、扁桃炎では3~4日目に来院時、他は72時間以内に起炎菌、主要症状所見が消失していたものを著効、7日以内を有効、その他を無効とした。

対象の年齢は4歳10ヵ月から14歳4ヵ月にわたっており、男児8、女児10例であった (Table 2)。

本剤は1錠125mg (ABPC力価) の錠剤なので、原則として幼児および小学校低学年児は1回1錠ずつ1日4回、それ以上は1回2錠ずつ1日4回内服させた。体重kg当りの1日投与量は最低20.4、最高35.7mg/kg であったが、大部分は25~34mg/kg の範囲内であった (Table 3)。

効果判定と副作用の点検をかねて、できるだけ投与前後の尿、末梢血、CRP、血液化学の諸検査を実施した。

## 成 績

## 1) 小児における吸収排泄

消化器感染症で入院した14歳の女児で血中濃度を、9歳の女児で血中濃度と尿中排泄を検討した。測定日は入院後3および4日目で、下痢は停止していた。いずれも朝食後約2時間目に内服させた。1回投与量はそれぞれ5.1と7.4mg/kg となる。その成績を Table 4 に示した。表の症例 No. は Table 1 と同じものを使用してある。

Standard を Monitrol I で作製した場合は、PBS の場合の約2倍の値であった。症例 No. 16 ではピークは2時間にあり11.2、No. 17 では1時間で11.6 $\mu$ g/ml であった。6時間までの尿中濃度は平均210 $\mu$ g/ml、回収率は36.1%であった。

Fig. 1 に2例の血中濃度の推移を図示した。ピーク時間にはずれがあったが、その後の低下勾配は両例とも相似していた。

## 2) 臨床成績

## a) 臨床使用効果

18例に使用し、著効10、有効4、無効4例、有効率

Table 1 A summary of the patients treated with Bacampicillin tablet

Case No.	Age & Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Causative organism and its ampicillin disc sensitivity	Bacampicillin 4 times daily				Day of disappearance of cardinal signs and symptoms	Result	Adverse reactions
					Daily dose (g)	mg/kg	Dura-tion (day)	Total amount (g)			
1	6 y F	15.5	Lacunar tonsillitis	Unknown	0.5	32.3	7	3.5	2-Fever. <3-Injected throat, white coat	Excellent	None
2	5y M	16.5	Lacunar tonsillitis	Unknown	0.5	30.3	3	1.5	2-Fever. <3-Injected throat, white coat	Excellent	None
3	8y 5m M	28.5	Lacunar tonsillitis	<i>Staphylococcus aureus</i> (#)	1.0	35.1	7	7.0	<3-Positive culture. 2-Fever. <3-Injected throat, white coat	Excellent	None
4	5y 10m F	15.4	Lacunar tonsillitis	Unknown	0.5	32.5	7	3.5	2-Fever. <7-Injected throat. <4-White coat	Good	None
5	7y 3m M	19.0	Lacunar tonsillitis	<i>Haemophilus influenzae</i> (#)	0.5	26.3	7	3.5	<4-Positive culture. 1-Fever. <4-Injected throat, white coat	Excellent	None
6	10y 2m M	30.5	Tonsillitis	Group A $\beta$ - <i>streptococcus</i> (#)	1.0	32.5	7	7.0	<4-Positive culture. 1-Fever. <4-Injected throat	Excellent	None
7	5y 8m M	14.5	Lacunar tonsillitis	Unknown	0.5	34.5	7	3.5	2-Fever. <7-Injected throat. <3-White coat	Good	None
8	9y 2m M	32.0	Lacunar tonsillitis	Unknown	1.0	31.3	2	2.0	Fever. injected throat, white coat enhanced	Failure	None
9	5y 7m F	17.5	Lacunar tonsillitis	Unknown	0.5	28.6	7	3.5	3-Fever. <7-Injected throat. <3-white coat	Good	None
10	4y 10m M	15.0	Lacunar tonsillitis	Unknown	0.5	33.3	7	3.5	2-Fever. <3-Injected throat, white coat	Excellent	None
11	11y 5m F	28.0	Lacunar tonsillitis	<i>Staphylococcus aureus</i> (#)	1.0	35.7	7	7.0	<3-Positive culture <3-Injected throat, white coat	Excellent	None
12	7y 4m M	19.0	Lacunar tonsillitis	Unknown	0.5	26.3	3	1.5	>4-Fever, injected throat, white coat	Failure	None
13	9y 9m F	33.5	Lacunar tonsillitis	Unknown	1.0	29.9	7	7.0	1-Fever. <3-Injected throat, white coat	Excellent	None
14	5y 2m F	16.5	Pyelonephritis	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (-)	0.5	30.3	7	3.5	Bacteriuria not disappeared. 1-Proteinuria, pyuria. 3-Fever	Failure	None
15	13y M	29.5	Cystitis	<i>E. coli</i> (-) <i>P. mirabilis</i> (#)	1.0	33.9	7	7.0	1- <i>P. mirabilis</i> . <i>E. coli</i> not disappeared. 1-Miction pain, pyuria. Proteinuria continued	Failure	None
16	14y 4m F	49.0	Dysentery	<i>Shigella sonnei</i> (#)	1.0	20.4	4	4.0	1-Positive culture, fever, diarrhea. Stool: 1-Pus, mucous, blood	Excellent	None
17	9y F	34.0	Enteritis	<i>Salmonella</i> Group B (#)	1.0	29.4	5	5.0	<2-Positive culture. 2-Fever. 3-Diarrhea. Stool: 1-Pus. 2-Mucous, blood	Excellent	None
18	12y 2m F	36.5	Colitis	Unknown	1.0	27.4	5	5.0	1-Abdominal pain. 2-Fever, diarrhea. Stool: <4-Blood, pus, mucous	Good	None

Table 2 The sex and age distribution of 18 patients

Sex	Age (yrs)				
	4~6	7~9	10~12	13~15	Total
Male	3	2	2	1	8
Female	4	2	3	1	10
Total	7	4	5	2	18

Table 3 The daily dose of Bacampicillin administration

Dose (mg/kg)	20~24	25~29	30~34	35~39	Total
No. of patients	1	6	9	2	18

Table 4 The serum levels and urinary excretion of ampicillin after an oral administration of Bacampicillin tablet in children

Case No.	Sex	Age	Body weight (kg)	Dose		Standard	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )				Urine (up to 6 hrs.)		
				mg	mg/kg		30'	1'	2'	4'	Volume (ml)	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery rate (%)
16	F	14y 4m	49.0	250	5.1	Monitrol I	ND*	7.5	11.2	3.0			
						PBS	ND*	3.3	5.6	1.5			
17	F	9y	34.0	250	7.4	Monitrol I	3.42	11.6	7.0	1.75	430	210	36.1
						PBS	1.86	5.8	3.1	0.73			

\* : not detectable

Fig. 1 The serum levels of Ampicillin after an oral administration of 250mg of Bacampicillin tablet in children

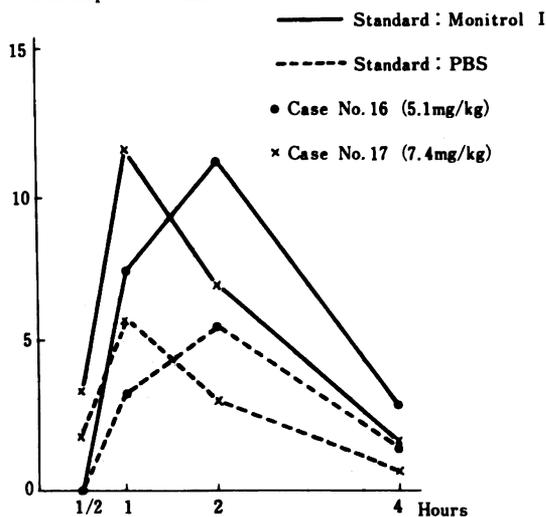


Table 5 Results of clinical trial of Bacampicillin

Diagnosis	No. of patients	Excellent	Good	Failure	Efficacy rate (%)
Tonsillitis	13	8	3	2	84.6
Urinary tract infection	2	0	0	2	0
Enterocolitis	3	2	1	0	100
Total	18	10	4	4	77.8

77.8%であった (Table 5)。

扁桃炎13例中無効の2例 (症例 No. 8, 12) はいずれも起炎菌を検出できなかった。本症としては重症例で、2日ないし3日の使用で却って増悪したので無効としたが、もう少し頑張れば好転した可能性は否定できず、他剤でも同様であったかも知れない。

尿路感染症2例 (症例 No. 14, 15) はいずれも耐性菌によるもので、菌は減少はしたが消失しなかったため、総合的に無効と判定した。ただし症例 No. 15 では、感受性菌である *P. mirabilis* の方は翌日消失した。両例とも臨床症状および尿所見は消失し、臨床的著効、細菌学的無効例である。むしろ選択を誤った不適例というべきであろう。

消化器感染症3例 (症例 No. 16, 17, 18) では、いずれも著、有効であった。ただし No. 17 の *Salmonella B* 腸炎では、投薬中止後再排便がみられたが、本症においては抗生剤に除菌効果がないことが認められている<sup>2)</sup> ので、著効として扱った。

#### b) 副作用

下痢、発疹その他臨床症状としての副作用はみられなかった。

各種臨床検査値を Table 6 に示した。表の症例 No. は Table 1 と同じものを使用してある。

尿所見では本剤によると思われる異常は認めなかった。末梢血では、貧血、顆粒球減少、血小板減少は認めず、症例 No. 3 において投与後好酸球増多を認めた。本例のその後の追跡はできなかったが、発疹その他のアレルギー様症状はみられなかった。

血液化学では、投与後 BUN の軽度上昇を1例 (症例 No. 15) に認めた。本例のその後の追跡はできなかった。逆に GOT, GPT が1例 (症例 No. 6), BUN が3例 (症例 No. 12, 14, 17) で投与前上昇していたが、投与後正常化した。投与後 GOT, GPT の上昇したものはなかった。

以上を総合すると、副作用が疑われたのは好酸球増多、BUN 軽度上昇各1例のみであった。

本剤の服用状況であるが、錠剤のため内服できずに脱落した1例があった他に、錠剤のままではどうしてもめず、つぶして無理に服用させていたので、他の顆粒剤に変更した症例 (No. 2) があった。

## 考 査

本剤の特長はその吸収にある。すなわち血中濃度は ABPC はもちろん、Amoxycillin (AMPC) および Talampicillin よりもすぐれており、しかも吸収が速やかで、

ピークは30分～1時間にある<sup>1)</sup>。われわれの1例ではピークは2時間にあったが、これは食後投与による食餌の影響<sup>1)</sup> のためと考えられた。しかしピーク値はいずれも  $10\mu\text{g/ml}$  を越えており、この値はわれわれが以前に行った ABPC と AMPC カプセルの cross over test<sup>3)</sup> の際のピーク値 (ABPC  $1.2\mu\text{g/ml}$ , AMPC  $8.8\mu\text{g/ml}$ ) のいずれに比べても高かった。ただし6時間までの尿中回収率は36%と、他施設の成績<sup>1)</sup> に比べて低かった。その理由は個体差にもあろうが、この例の血中濃度のピークが1時間にあったにしても、やはり食餌の影響のために、6時間までではまだ十分吸収されていないことを示すものと思われた。この2例は消化器感染症なので、むしろそれをねらって食後投与を行ったもので、他の扁桃炎、尿路感染症では食前、眠前に投与した。やはり一般には食前投与が原則と考えられる。

臨床使用効果は18例中有効率77.8%と、対象とした疾患からいえば必ずしもよい成績ではなかった。しかし扁桃炎だけの有効率は84.6%と、全国集計のそれ<sup>1)</sup> にあまり劣らず、尿路感染症の2例は耐性菌によるもので、無効で当然と考えられるのでこの2例を除外すると、16例での有効率は87.5%で、よい成績であった。

したがって適切な症例を選べば本剤は十分に有効であるといえよう。本剤と ABPC との二重盲検試験<sup>1)</sup> で、皮膚感染症では有意差は認められなかったものの、急性単純性膀胱炎では著効率に有意差が認められたことは、本剤の特長が生かされたことを示すものといえよう。ただ最近の ABPC 耐性菌の増加<sup>4), 5)</sup> は、ABPC 類似抗生剤共通の難点として、本剤にも該当する。

副作用としては、18例中好酸球増多1例、BUN 軽度上昇1例、計2例 (11.1%) を認めたのみであった。本剤は腸管壁の esterase により直ちに加水分解されて ABPC となるが、もし一部でもそのまま門脈系に入ると、肝障害の可能性も考えられる。しかし検討した限りでは GOT, GPT 上昇は全く認められず、また全国集計<sup>1)</sup> でも1,027例中両者あわせて0.8%にすぎなかった。

下痢、軟便も全く認めなかった。全国集計<sup>1)</sup> での消化器症状は4.7%で、ABPC より明らかに少ないと思われる<sup>6)</sup>。このことは本剤の吸収がすぐれていることから考えて当然であろう。

最後に本剤には今のところ顆粒剤がなく、錠剤のみである。年長児では却って錠剤の方を好む場合も多く、その意味では存在価値はあるが、年少児では折角投与しても服用できるかどうかの不安があり、またできて錠剤には危険もある。したがって、今の剤型では適用にかなりの制約があり、小児用製剤の開発が望まれる。



## 結 論

本剤について小児における吸収排泄および臨床使用成績を検討し、以下の結論を得た。

1) 小児2例に250mg (5.1, 7.4mg/kg) 1回経口投与後の血中濃度のピークは、食後投与のため、2および1時間とばらつきはあったが、ピーク値は11.2, 11.6 $\mu$ g/mlで、ABPCより遙かに高かった。1例において測定した6時間までの尿中回収率は36.1%であった。

2) 18例の小児急性細菌感染症に本剤を投与した。1日投与量は大部分25~34mg/kgで、4回に分服させた。扁桃炎13例中著効8、有効3、無効2例、有効率84.6%、尿路感染症2例は耐性菌によるものでいずれも無効、消化器感染症3例では著効2、有効1例で、全体として18例中著効10、有効4、無効4例、有効率77.8%であった。

3) 副作用としては、好酸球増多とBUN軽度上昇を各1例認めただのみで、GOT、GPT上昇、発疹、下痢・軟便は認めなかった。

4) 以上の成績から、本剤はABPC感受性菌感染症に使用すれば、その吸収のよいという利点とあいまって、有用な新抗生剤と考えられた。

## 引 用 文 献

- 1) 第25回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム Bacampicillin. 1977
- 2) 小張一峰：下痢の治療。臨床と細菌 1：184~189, 1974
- 3) 小林裕，赤石強司，小林陽之助，西尾利一，寺村文男，望月康弘，森本健一，福田文男：小児細菌感染症に対する Amoxycillin (BRL 2333) Capsule の使用経験。Chemotherapy 21：1586~1596, 1973
- 4) 小林裕，森川嘉郎，春田恒和，藤原徹，高澤貞造，中村凱次，丸山繁，小西行郎，小西薫，本家一也，林修平，中村好秀，田中陸男：小児科領域における PC-904 の基礎的，臨床的検討。Jap.J.Antibiotics 31：437~455, 1978
- 5) KAPLAN, S.M.; G.H.McCRACKEN, JR., L.J.HORTON, M.L.THOMAS & N.DAVIS: Pharmacologic studies in neonates given large dosages of ampicillin. J.Pediat. 84: 571~577, 1974
- 6) 西村忠史，小谷泰，蒲生鉄男，辻野義一，岡本健治，志野和子，奥村柔人，福家宏，下辻常介，稲田徹，荒木正義，林正樹，野呂幸枝，畑埜典子，小林裕，春田恒和，浅谷泰規，杉山武浩，大橋真，浜本芳彦，丸山剛，高木勝正，富岡暉：小児科領域における Ciclacillin と Ampicillin の治療効果と副作用の比較—Double blind controlled study による比較一。小児科臨床 29: 778~784, 1976

## CLINICAL STUDIES OF BACAMPICILLIN IN CHILDREN

YUTAKA KOBAYASHI, YOSHIRO MORIKAWA,  
TSUNEKAZU HARUTA and TORU FUJIWARA

Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital

Clinical studies were done on bacampicillin, an ester of ampicillin, and the following results were obtained.

- 1) Blood concentrations of the drug were determined after a single oral dose of 250 mg ABPC titer was given to two children after meal (5.1 mg/kg and 7.4 mg/kg, respectively). Peak values of 11.2  $\mu\text{g/ml}$  and 11.6  $\mu\text{g/ml}$  were obtained 2 hours and 1 hour after administration, respectively, and were much higher than those of ampicillin. Difference of the peaks, *i.e.*, 2 hours and 1 hour, between the two patients appeared to result from postprandial administration of the drug. A urinary recovery rate up to 6 hours was 36.1% in one case.
- 2) Bacampicillin was given to 18 cases of acute bacterial infections in children and its dosage was mostly 25 ~ 34 mg/kg/day in 4 divided doses. The overall efficacy rate was 77.8% (excellent in 10, good in 4 and failure in 4); tonsillitis (13 cases), excellent in 8, good in 3 and failure in 2, an efficacy rate being 84.6%; failure in 2 cases of urinary tract infection, both of which were caused by resistant organisms; enteritis (3), excellent in 2 and good in one.
- 3) Adverse reactions included each one case of eosinophilia and a slight elevation of BUN. Skin eruption or diarrhea was not noted.
- 4) Based on the above results, it is concluded that an efficient absorption rate of bacampicillin makes it a potent new antibiotic in the treatment of infections caused by ampicillin-sensitive organisms.