

尿路感染症における Bacampicillin の臨床的検討

伊藤文雄・河田幸道・西浦常雄

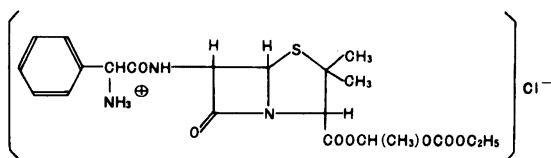
岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(主任：西浦常雄教授)

はじめに

Bacampicillin (Bacampicillin hydrochloride, 1'-Ethoxycarbonyloxyethyl 6-(D- α -aminophenylacetamido) penicillanate hydrochloride) は、スウェーデン・アストラ社研究所で開発された経口用合成ペニシリン製剤で、Fig. 1 に示す化学構造式を有する。また Ampicillin (以下 ABPC と略す) の ethoxy carbonyloxyethyl ester で脂肪親和性の化合物である。このため Bacampicillin は腸管からすみやかに吸収されて、腸管粘膜の esterase により加水分解をうけ、生体内では ABPC として作用する。エステル基は微量のアセトアルデヒド、炭酸ガス、エタノールとなって代謝をうけるが、常用量での加

Fig. 1 Structure of Bacampicillin



水分解物の人体への作用は殆んどないとされている¹⁾。以上により Bacampicillin は血中に吸収されてからは、ABPC とまったく同様の抗菌作用および排泄を示すものと考えてよい。ABPC の抗菌作用は周知のごとくであるが、従来の経口用 ABPC 剤は、その吸収率の低さや、胃腸障害の頻度が高いことも同様に知られている。このため、最近では、エステル型 ABPC の開発が多くみられ、Talampicillin (TAPC)、Pivampicillin (PVPC) 等と同じく、腸管での吸収率の向上、副作用の軽減化を目的として開発されたものである。Bacampicillin の血中濃度のピークは、内服後 1 時間前後にあり、ABPC の 1.5~2 時間より早く、かつ濃度は ABPC の 2~4 倍にも達し、PVPC とほぼ同程度があるいは少し良いとの報告もある。また等モル力価の ABPC の筋注の血中濃度にも匹敵するとの報告もある¹⁾⁻⁴⁾。また尿中排泄率も、内服後 6 時間までで、60~70% と ABPC の 2~3 倍に達し、尿路感染症に対してても有

効であると考えられる。

われわれは、今回、尿路感染症に対して Bacampicillin を使用する機会を得たので、その成績を報告する。

投与方法および臨床効果の判定

1) 投与対象

対象は昭和51年11月から昭和52年7月まで、当大学病院泌尿器科外来を訪れた尿路感染症の疑いのある27例を対象としたが、その内訳は急性尿路感染症17例、慢性尿路感染症10例である。

2) 投与量および投与方法

Bacampicillin 250mg 錠 (ABPC として 250mg 力価含有、白色フィルムコート錠) を、1日量として 750mg (分3) 投与し、投与期間は 3~5 日間を原則としたが 2例において 7 日間の投与が行われた。使用した 27例は、いずれも他の薬剤を全く併用しなかった。

3) 臨床効果の判定

臨床効果の判定は、U.T.I. 薬効評価基準⁵⁾ に準じて行い、急性尿路感染症と慢性尿路感染症に分けて検討した。Bacampicillin を投与した 27例中、2例は自覚症状と膿尿が認められたにもかかわらず、投与前の尿培養が陰性のため、効果判定に際して除外した。また別の 1例は再診せず、他の 1例は副作用のため 2 日間で内服を中止したため効果判定に際して同様に除外したが、後者は副作用の検討症例には加えた。効果の判定は投与終了の時点で行った。

4) 副作用の検討

Bacampicillin 投与前後も血液検査の可能であった症例については、血液化学、肝機能の簡単な検討を行った。また、全例について胃腸障害や皮膚症状に関する問診を行った。

臨床成績

1) 臨床効果

27症例の臨床成績は Table 1 の如くである。臨床効

Table 1 Clinical cases treated with Bacampicillin (750mg/day)

No.	Age, Sex	Diagnosis	Duration days	Before treatment			After treatment			Clinical effect	Side effect		
				Pyuria	Strain	Colony count	MIC (μg/ml)	Pyuria	Strain			Colony count	MIC (μg/ml)
1	44 F.	A. S. C.	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	6.25	—	(—)	Symptoms resolved	Excellent	(—)	
2	64 F.	"	3	+	"	10 ⁶	12.5	—	(—)	"	"	(—)	
3	22 F.	"	5	+	"	10 ⁶	12.5	—	(—)	"	"	(—)	
4	69 F.	"	5	+	"	10 ⁶	>400	—	(—)	"	"	(—)	
5	21 F.	"	3	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	>400	—	(—)	"	"	(—)	
6	49 F.	"	5	±	"	10 ⁶		—	(—)	"	"	(—)	
7	24 F.	"	4	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	1.56	—	(—)	"	"	(—)	
8	34 F.	"	4	+	"	10 ⁵	>400	—	(—)	"	"	Stomach pain	
9	59 F.	"	7	—	"	10 ⁷	25	—	(—)	"	"	(—)	
10	61 F.	"	4	±	{ <i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> }	10 ⁷	6.25 1.56	—	(—)	"	"	(—)	
11	49 F.	"	4	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷		—	(—)	Symptoms improved	Good	(—)	
12	56 F.	"	3	+	"	10 ⁶	3.12	—	(—)	"	"	(—)	
13	35 F.	"	5	+	{ <i>P. mirabilis</i> <i>Enterobacter</i> }	10 ⁶	25 >400	—	(—)	"	"	(—)	
14	44 F.	"	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	>400	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	>400	Poor	(—)
15	20 F.	"	5	+	"	10 ⁶	12.5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	400	"	(—)
16	52 F.	C. C. P.	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	25	+	(—)			Good	(—)
17	54 F.	"	5	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	>400	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	>400	Poor	(—)
18	63 F.	C. C. C.	5	—	<i>E. coli</i>	10 ⁶	400	—	<i>E. coli</i>	10 ⁶	>400	"	(—)
19	42 F.	"	5	+	{ <i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i> }	10 ⁷	>400 3.12	—	(—)			Excellent	(—)
20	68 M.	"	5	—	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷	1.56	—	(—)			Good	(—)
21	77 M.	"	3	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	400	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	400	Poor	(—)
22	61 M.	"	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	>400	—	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	>400	"	(—)
23	75 F.	"	7	—	<i>Enterobacter</i>	10 ⁶		—	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	>400	"	(—)
24	61 F.	"	5	—	(—)			—	(—)			Drop out	(—)
25	66 F.	"	2	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	>400	±	<i>E. coli</i>	10 ⁶	>400	"	Stomach pain
26	23 F.	A. S. C.	4	—	(—)							"	(—)
27	56 E.	A. S. P.		±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	>400					"	Unknown

A. S. C. : Acute simple cystitis

C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

A. S. P. : Acute simple pyelonephritis

C. C. C. : Chronic complicated cystitis

果の判定から除外した4例(No. 24~27)を除いた23例の内訳は、急性尿路感染症はすべて急性単純性膀胱炎で15例、慢性尿路感染症は8例であった。これらの23例の総合臨床効果の判定を Table 2 に示した。

急性単純性膀胱炎15例では、著効10例、有効3例、無効2例で、有効率は87%であった。著効10例(No. 1~10)は効果判定時に症状、膿尿、細菌ともに消失しているが、有効の3例(No. 11~13)では、膿尿、細菌ともに消失しているが、症状のみ改善にとどまっている。No. 14, No. 15の2例は膿尿が不変で、細菌の消失をみなかったため無効となった。すなわち症状に対する効果は、消失10例(67%)、軽快4例(27%)、膿尿に対する効

果は正常化13例(87%)、改善0例、細菌尿に対する効果は陰性化13例(87%)、減少1例(7%)であった(Table 3)。

慢性尿路感染症8例では、複雑性腎盂腎炎2例、複雑性膀胱炎6例であった。全体としては、8例中著効1例、有効2例、無効5例で38%の有効率であった(Table 2)。

慢性複雑性腎盂腎炎のNo. 16では、細菌が消失したため有効となり、No. 17では膿尿、細菌ともに不変であったため無効とした。慢性複雑性膀胱炎のNo. 18, 21, 22, 23の4例は、膿尿の改善なく、細菌の存続あるいは交代(No. 23)のため無効とした。また慢性複雑性膀胱炎のNo. 19は、膿尿と細菌の消失をみたので著効とした。またNo. 20は尿道留置カテーテルを行っていたが、細菌の消失をみて有効となっている(Table 1)。慢性尿路感染症においては、疾患病態別に効果判定を行わなければならないが、症例が少いため、Table 4 に示すごとく、一括して検討した。膿尿の正常化25%、改善0%、菌交代13%で、総合有効率は38%であった。

慢性症の疾患構成は、単独感染群は7例(88%)、混合感染群は1例(12%)で、留置カテーテルを行った症例であった(Table 5)。単独感染群の総合有効率は29%、混合感染群では1例のみであるが100%であった。

急性症の細菌学的効果は、Table 6 に示したごとく、17株中16株(94%)が消失し、投与後に菌交代として、

Table 2 Clinical responses

	Excellent	Good	Poor	No. of cases	Effectiveness (%)
Acute simple cystitis	10	3	2	15	13/15 (87%)
Chronic complicated pyelonephritis	0	1	1	2	3/8 (38%)
Chronic complicated cystitis	1	1	4	6	
Total	11	5	7	23	16/23 (70%)

Table 3 Bacampicillin on acute simple cystitis, Overall clinical efficacy

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cle— ared	De— cre— ased	Un— cha— nged	Cle— ared	De— cre— ased	Un— cha— nged	Cle— ared	De— cre— ased	Un— cha— nged	
Bacteriuria	Eliminated	10			3						13/15 (87%)
	Suppressed						1				1 /15 (7 %)
	Unchanged									1	1 /15 (7 %)
Efficacy on symptom		10/15 (67%)			4 /15 (27%)			1 /15 (7 %)			Overall clinical efficacy 13/15 (87%)
Efficacy on pyuria		13/15 (87%)			0 /15 (0 %)			2 /15 (13%)			

Table 4 Bacampicillin on chronic complicated U. T. I. Overall clinical efficacy (all group together)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1		2	3/8 (38%)
Suppressed				0/8 (0%)
Replaced			1	1/8 (13%)
Unchanged	1		3	4/8 (50%)
Efficacy on pyuria	2/8 (25%)	0/8 (0%)	6/8 (75%)	Overall clinical efficacy 3/8 (38%)

K. pneumoniae 1株を認めた。菌種別には *E. coli* は12株中11株 (92%) 消失し, *P. mirabilis* 4株, *Enterobacter* 1株では全株とも消失している。*E. coli* のうち No.15 は投与後 *K. pneumoniae* に菌交代を認めた。投与前の MIC と細菌学的効果では, 消失株16株中, *E. coli* 2株 (No.4, 8), *P. mirabilis* 1株 (No.5), *Enterobacter* 1株 (No.13) 計4株がその投与前の MIC は $400\mu\text{g/ml}$ 以上であった。他の10株は $25\mu\text{g/ml}$ 以下であった。存続例の1例は投与前は *E. coli* で, その MIC は $400\mu\text{g/ml}$ 以上であったが, 他の1例は, 投与前の MIC $12.5\mu\text{g/ml}$ の *E. coli* が投与後には *K. pneumoniae* に交代し, その MIC は $400\mu\text{g/ml}$ であった (Table 1, Fig.2)。

慢性症の場合の細菌学的効果は, 9株中5株 (56%) が消失し, *K. pneumoniae* 1株が, 投与後菌交代とし

て認められた (Table 7)。

MIC と細菌学的効果では, 消失株中3株が $25\mu\text{g/ml}$ 以下であり, 1株のみ (No.19) が $400\mu\text{g/ml}$ 以上であった。無効例5例の中投与前細菌の MIC の判明している4例では, すべて $400\mu\text{g/ml}$ 以上であった。交代菌の MIC は $400\mu\text{g/ml}$ であった (Table 1, Fig.2)。

2) 副作用

効果判定対象例23例に, 経過の追えた判定除外例2例を加えた25例について検討した。うち2例 (8%) に胃痛を認めた。1例 (No.8) は軽度のため4日間服用し, 他の1例は2日目に内服を中止している。2例とも, Bacampicillin 投与終了後および中止後症状はすみやかに消失している。また, 血液化学と肝機能の簡単なチェックを3例のみに行ったが, 3例ともとくに本剤によると思われる変動はみられなかった (Fig.3)。

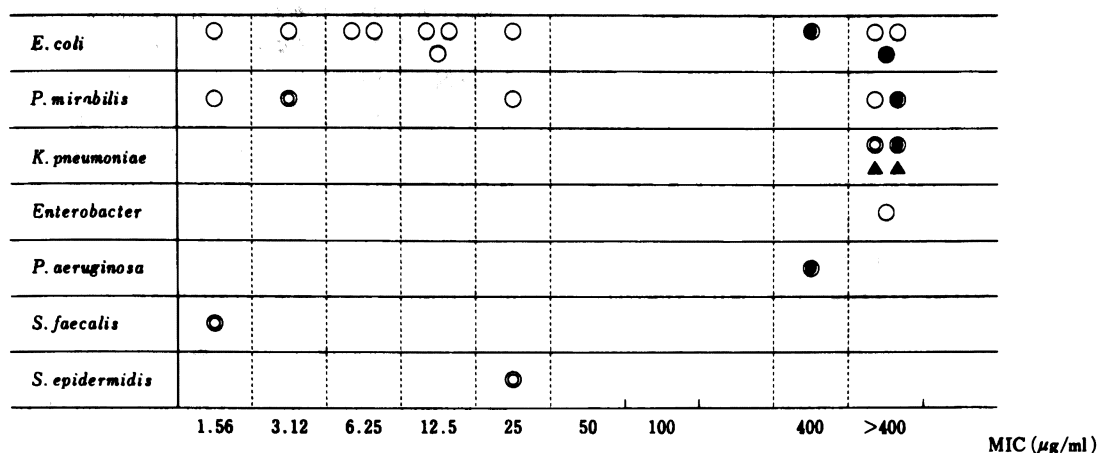
Table 5 Bacampicillin on chronic complicated U. T. I.
Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group		No. of cases	Percentage shared		Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
			Type of infection	Simple or mixed				
Simple infection	1st group (Indwelling catheter)	1	14%	88%		1		100%
	2nd group (Post prostatectomy)							
	3rd group (Upper U. T. I.)	2	29%			1	1	50%
	4th group (Lower U. T. I.)	4	57%				4	0%
	Sub total	7	100%			2	5	29%
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)			12%				
	6th group (No indwelling catheter)	1	100%		1			100%
	Sub total	1	100%		1			100%
Total		8		100%	1	2	5	38%

Table 6 Bacampicillin on acute simple cystitis
Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	12	11 (92%)	1	
<i>P. mirabilis</i>	4	4 (100%)	0	
<i>Enterobacter</i>	1	1 (100%)	0	
<i>K. pneumoniae</i>				1
Total	17	16 (94%)	1	1

Fig. 2 ABPC sensitivity of isolated organisms and bacteriological responses



Acute UTI { ○ : Strains eradicated after treatment
● : Strains persisted after treatment

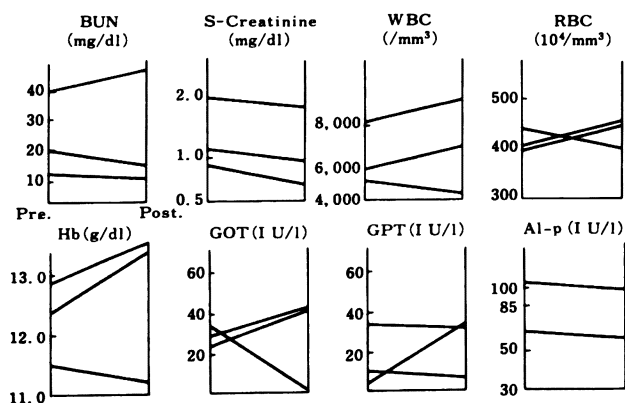
Chronic UTI { ○ : Strains eradicated after treatment
● : Strains persisted after treatment

▲ : Strains appeared after treatment

Table 7 Bacampicillin on chronic complicated U. T. I.
Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>P. mirabilis</i>	2	1 (50%)	1	
<i>K. pneumoniae</i>	2	1 (50%)	1	1
<i>P. aeruginosa</i>	1	0 (0%)	1	
<i>E. coli</i>	1	0 (0%)	1	
<i>Enterobacter</i>	1	1 (100%)	0	
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100%)	0	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0	
Total	9	5 (56%)	4	1

Fig. 3 Laboratory data following treatment with Bacampicillin



考 按

急性症の有効率は87%と満足すべきものであった。また細菌の消失株16株のうち4株までの投与前のMICが400μg/ml以上であったことは、生体の感染防禦能と合わせて、Bacampicillinの吸収率が従来の経口用ABPCに比し高く、かつ高い尿中濃度が得られることで裏づけされるものであると思われる。

急性症の無効例は2例であったが、1例は投与前後も400μg/ml以上の耐性菌であったが、この株は尿中濃度よりさらに上まわるMICであったことも考えられる。

他の1株は12.5 μ g/mlの感性菌であったが、3日間投与にて400 μ g/mlの交代菌の出現をみている。

慢性症の有効率は38%ときわめて低かった。有効例中1例のABPCに対するMICは400 μ g/ml以上であり、この場合は急性症で述べたように高い尿中濃度に裏づけられていると思われるが、無効例は、菌存続例、菌交代例全例ともにそのMICが400 μ g/ml以上であった。この場合は、MICが尿中濃度を上まわったとも考えられるが、慢性複雑性感染症の患者の生体防禦能の低下によるとも考えられる。いずれにしても、慢性症の場合は、本剤に耐性の細菌が多かったことが有効率の低下に影響しているものと思われる。細菌学的検討では投与後に*Klebsiella*が出現し、またこの菌種の除菌率が低いこと(Table 6, 7)、さらにそれらのMICが高いこと(Table 1)はやはりAmpicillinの性格を表現したものと思われる。また一般に感受性の株が多いとされている。*E. coli*や*P. mirabilis*に400 μ g/ml以上のMICの株が認められたこと(Table 1, Fig. 2)は注意すべきことと思われる。

副作用については、他のペニシリン系薬剤に比しても少いと考えられる。

Bacampicillinはエステル型であるため、肝機能、その他に与える影響について検討されているが、今回の検討では、わずか3例のみであるため断定できないが、血液化学、GOT、GPT、Al-p等には、投与終了直後に異常を認めた症例はなかった。

まとめ

尿路感染症27例にBacampicillinを投与して経過を追うことの出来た23例についてその臨床効果を疾患別に検討した。また細菌学的効果を菌種別に検討して、ABPCに対する投与前後の細菌の薬剤感受性と尿中細菌の消長

の関係を検討した。急性症ではすべて急性単純性膀胱炎で15例中著効10例、有効3例で、有効率は87%、慢性症は単独感染7例、混合感染1例で、全体として著効1例、有効2例で有効率は38%であった。有効例のうち、投与前の細菌のMICが400 μ g/ml以上のいわゆる耐性菌が数株消失しているが、このことは、Bacampicillinの開発の目的の主要点であるABPCとしての吸収率、尿中排泄率の良さという点において注目されるものである。

副作用については25例中2例(8%)に胃痛を認めたが、肝機能にはとくに異常を認めなかった。

文 献

- 1) BODIN, N.; B. EKSTRÖM, U. FORSGREN, L. JALAR, L. MAGNI, C. RAMSAY & B. SJÖBERG: Bacampicillin: a new orally well-absorbed derivative of ampicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8: 518~525, 1975
- 2) ROZENCWEIG, M.; M. STAQUET & J. KLASTERSKY: Antibacterial activity and pharmacokinetics of bacampicillin and ampicillin. *Clin. Pharm. Ther.* 19: 592~597, 1976
- 3) SWAHN, A.: Gastrointestinal absorption and metabolism of two 35 S-labelled ampicillin esters. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 9: 299~306, 1976
- 4) 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
- 5) 大越正秋、他(UTI研究会): UTI薬効評価基準(第一版)。第25回日本化学療法学会総会、1977

CLINICAL STUDY OF BACAMPICILLIN IN THE URINARY TRACT INFECTIONS

FUMIO ITO, YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University, School of Medicine
(Director: Prof. TSUNEO NISHIURA)

- 1) Bacampicillin (750 mg/day) was administrated to 27 patients with urinary tract infections.
- 2) In acute simple cystitis, excellent results were observed in 10 cases, good in 3 and poor in 2. Overall effectiveness rate in acute cases was 87%.
- 3) In chronic complicated infections, excellent results were in one case, good in 2 and poor in 5. Overall effectiveness rate in chronic cases was 38%.
- 4) Drop out cases were 4.
- 5) As to side effects, two cases with stomach pain were noticed. No abnormal values in GOT, GPT, Al-pase *etc.* after bacampicillin administration were observed.