

## Bacampicillin による尿路感染症の治療経験

熊沢淨一・佐藤伸一・百瀬俊郎

九州大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 百瀬俊郎教授)

大島一寛・有吉朝美・坂本公孝

福岡大学医学部泌尿器科学教室

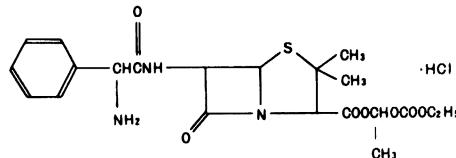
(主任: 坂本公孝教授)

Ampicillin の尿路感染症に対する有用性はすでに広く認められており、その使用頻度は極めて高い。

最近 Ampicillin の誘導体として抗菌力そのものは変わらないが、吸収性がすぐれているので Ampicillin よりも高い血中濃度、尿中排泄を示す薬剤の開発が進んできた。

スウェーデン・アストラ社により開発された Bacampicillin (Fig. 1) も同様の特徴を有している。<sup>1,2,3)</sup>

Fig. 1 Structure of Bacampicillin hydrochloride



### Chemical name

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

経口投与により吸収、排泄がよいこと、毒性試験、薬理学的検討の結果、安定性がよく毒性の低いことが認められている<sup>4)</sup>。

われわれも本剤の提供をうけ各種尿路感染症に投与してみたのでその臨床成績を報告する。

### 投与対象と投与方法

1976年10月より1977年9月までに九大泌尿器科、福大泌尿器科外来、入院症例のうち各種尿路感染症を有する男5例、女15例の20例に Bacampicillin を投与した。年令は19才から73才まであり投与期間は3~14日間であった。投与方法は1回250mgを毎食後と就寝前の1日

4回、計1日1gを経口投与した。

### 観察項目と臨床効果判定方法

急性単純性膀胱炎に関しては観察項目として自覚症(排尿痛、頻尿、残尿感)、他覚症(尿混濁、尿蛋白、尿中白血球数)、尿中細菌(塗沫と培養)の3項目を必須とし、この3項目すべてが正常化したものを著効、いずれか1つ以上の項目が改善あるいは消失したものを有効、すべてが無変化あるいは悪化したものを無効とした。急性単純性腎盂腎炎では観察項目として発熱の有無と経過を他覚症の項に加え、複雑性尿路感染症では観察項目より自覚症を省いて2項目すべてが正常化したものを著効、いずれか1項目が改善あるいは消失したものを有効、2項目ともに無変化あるいは悪化したものを無効とした。尿分離菌は菌数測定と3濃度ディスク法による Ampicillin に対する感受性検査も施行した。本剤投与前後の末梢血の赤血球数、白血球数、BUN、GOT、GPTについての検査も可能な限り施行した。副作用については薬剤投与開始から終了までの間、アレルギー反応、胃腸障害の有無などを観察したが、自覚症的なものは患者から訴えのあったものを記録することにして患者に問い合わせる方法は行なっていない。

### 成績

検討20例の詳細は Table 1 に示すごとくであり、急性単純性腎盂腎炎2例はすべて著効、慢性複雑性腎盂腎炎1例は無効、急性単純性膀胱炎13例のうち2例(症例15, 16)は本剤投与前の尿中細菌検査で陰性であり厳密には検討対象とはならないので除外すると10例著効、1例無効、慢性複雑性膀胱炎4例は1例著効、3例無効であり、総括すると18例中13例著効、5例無効、著効率72%となる(Table 2)。

Table 1 Clinical results of Bacampicillin

Case No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Complication	Bacampicillin (250mg X 4/day) Days	Pathogens ( /ml) Ampicillin sensitivity (disc)	Urinary findings	Subjective symptoms	Clinical effect	Side effect
1	K	♀	21	Acute pyelonephritis	—	7	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> ) (#)	→ —	# → —	+ → —	Excellent
2	H	♀	72	"	—	5	<i>Prot. mir.</i> (10 <sup>4</sup> ) (+)	→ —	# → —	# → —	Excellent
3	T	♂	47	Chronic complicated pyelonephritis	Left. kidney stone	5	<i>Ps. aer.</i> (10 <sup>5</sup> ) (—) → <i>P. aer.</i> (10 <sup>4</sup> ) (—)	# → #	+ → +	+ → +	Failure
4	K	♀	21	Acute cystitis	—	5	<i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> ) (+)	→ —	+ → —	+ → —	Excellent
5	Y	♀	53	"	—	5	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> ) (—) → <i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> ) (—)	# → #	+ → —	+ → —	Failure
6	I	♀	19	"	—	5	<i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> ) (#)	→ —	# → —	+ → —	Excellent
7	H	♀	32	"	—	6	<i>Kleb.</i> (10 <sup>4</sup> ) (—)	→ —	# → —	+ → —	Excellent
8	M	♀	20	"	—	5	<i>Staph. epid.</i> (10 <sup>4</sup> ) (#)	→ —	# → —	+ → —	Excellent
9	Y	♀	29	"	—	4	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> ) (#)	→ —	# → —	+ → —	Excellent
10	O	♀	56	"	—	5	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> ) (#)	→ —	# → —	+ → —	Excellent
11	A	♀	20	"	—	5	<i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> ) (#)	→ —	# → —	# → —	Excellent
12	K	♀	36	"	—	3	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> ) (#)	→ —	# → —	# → —	Excellent
13	U	♀	38	"	—	3	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> ) (#)	→ —	# → —	+ → —	Excellent
14	S	♀	36	"	—	7	<i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> ) (#)	→ —	# → —	# → —	Excellent
15	H	♀	20	"	—	5	—	—	# → +	# → —	Excluded
16	F	♀	45	"	—	5	—	—	# → —	# → —	Excluded
17	M	♂	54	Chronic cystitis	Bladder tumor (post. op.)	14	<i>P. aer.</i> (10 <sup>4</sup> ) (—) → <i>P. aer.</i> (10 <sup>4</sup> ) (—)	# → #	+ → +	+ → +	Failure
18	S	♂	73	"	Prostate hypertrophy (post. op.)	7	<i>Citrobacter</i> (10 <sup>4</sup> ) (—) → <i>Citrobacter</i> (10 <sup>4</sup> ) (—)	# → #	+ → +	+ → +	Failure
19	I	♂	49	"	Penile tumor	7	<i>Enterobacter</i> (10 <sup>5</sup> ) (—) → <i>Enterobacter</i> (10 <sup>5</sup> ) (—)	# → #	* → *	* → *	Failure
20	N	♂	53	"	Bladder tumor	5	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> ) (#)	→ —	# → —	+ → —	Excellent

Table 2 Clinical results

	Excellent	Good	Failure
Acute simple pyelonephritis	2		
Chronic complicated pyelonephritis			1
Acute simple cystitis	10		1
Chronic complicated cystitis	1		3
Total	13		5

Table 3 Bacteriological results

Organism	Disappearance	Persistence
<i>E. coli</i>	10	1
<i>Klebsiella</i>	1	
<i>Prot. mir.</i>	1	
<i>Enterobacter</i>		1
<i>Citrobacter</i>		1
<i>Ps. aer.</i>		2
<i>Staph. epid.</i>	1	
Total	13	5

尿中細菌の推移を検討すると *Klebsiella* 1株, *Proteus mirabilis* 1株, *Staphylococcus epidermidis* 1株はすべて消失し, *Enterobacter* 1株, *Citrobacter* 1株, *Pseudomonas aeruginosa* 2株はすべて存続し, *E. coli* 11株中10株は消失し1株は存続していた (Table 3)。細菌学的有効率は72% (13/18)となり臨床効果と一致していた。副作用は1例 (症例6) に軽度便秘を認めたが本剤の投与は中止していない。15症例については本剤投与前後の末梢血赤血球数, 白血球数, BUN, GOT, GPTの測定を, 3症例については末梢血赤血球数, 白血球数の測定を行なった (Table 4)。1例 (症例17) は本剤投与前より BUN が高値を示し, 本剤投与後も同程度の値を示していたが他は白血球数が感染所見を数例に認めたのみであった。

### 考 按

Ampicillin が広域スペクトラムの合成 Penicillin として普遍化されてすでにかなりの年月が経過しており, 次に開発された合成 Cephalosporin 系と共に今日では抗菌剤の中で占める位置は極めて高いものになっている。これらはその作用機序より考えてショック, 薬疹などのアレルギー性のものを除くと副作用の少ない薬剤とされており今後も一層普及するものと考えられる。Ampicillin

は経口投与によると吸収があまりよくないとされているが, この点を改良し血中濃度をより高くかつ長く持続させる製剤の研究開発は各方面で行なわれております。Amoxycillin,<sup>6)</sup> Pivampicillin,<sup>6)</sup> Talampicillin<sup>7)</sup>についてわれわれも臨床経験を報告した。Bacampicillin も酸に安定で脂溶性が高く小腸よりエステル型のままよく吸収され直ちに腸壁の esterase により加水分解され Ampicillin となるので血中濃度は Ampicillin に比し2~3倍高く, またピーク値に達する時間も0.5~1.0時間と極めて早くなっている<sup>8)</sup>。

MIC がいかに高値を示してもそれ以上の薬剤濃度を維持させることができるならば感染菌は増殖が阻止されるはずである。すなわち常識的には血中濃度が高くなればなるほど臨床効果もよくなるものと考えられる。しかし疾患によってはそれほど高い血中濃度を必要としないものもある。尿路感染症の中では急性単純性膀胱炎がその代表であろう。今回も起炎菌を認めない2例を除くと11例中10例が著効を呈しており, 1回投与量をもう少し減らしてもよいのではないかと考えられる。

慢性複雑性尿路感染症は5例中1例著効, 4例無効であった。著効例 (症例20) は, Ampicillin に(+) 感受性の *E. coli* を尿中より分離した, 膀胱後壁に小指頭大の乳頭状腫瘍を認めた症例である。他の無効4例は Ampicillin 耐性の *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter*, *Enterobacter* を分離した症例 (症例3, 17, 18, 19) であり Ampicillin 感受性と臨床効果はよく一致していた。慢性複雑性の症例には感受性のない薬剤は勿論のこと感受性のある薬剤を投与しても基礎疾患の除去なしではあまり臨床効果は期待できないものである<sup>9)</sup>。

細菌学的には *E. coli* がもっと多く分離されておりそのほとんどが急性単純性膀胱炎症例からであり本剤投与により消失していた。1例 (症例5) のみが存続していたが Ampicillin 耐性菌であった。このように急性単純性膀胱炎の起炎菌は *E. coli* が大半であるので起炎菌不明の折や, 初診日には *E. coli* に有効な抗菌剤を投与すべきであり, 本剤はこのような目的に適った抗菌剤と思われる。

副作用は1例に軽度便秘を認めたが投与を中止するほどではなかった。今回は3~4日投与しても充分臨床効果は認められると予想される急性単純性膀胱炎に対しても5~7日間と比較的長い投与も行なってみた。これは実際の臨床現場ではこの程度の期間の投与が行なわれているのでこのような場合の副作用検討を主眼としたためである。末梢血の臨床検査値の推移をみた症例では感染所見としての白血球数の高値を数例に認めた。BUN が

Table 4 Results of laboratory examinations

Case No.	Medication	Erythrocyte (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Leukocyte (/mm <sup>3</sup> )	BUN (mg/dl)	GOT	GPT
1	Before	403	12,900	10	19	17
	After	409	5,500	10	20	12
2	Before	389	4,400	21	34	21
	After	406	4,500	17	29	17
3	Before	520	8,600	14	40	25
	After	533	8,000	14	25	50
4	Before	419	10,200	12	15	10
	After	438	8,200	13	21	13
5	Before	435	7,500	15	21	12
	After	473	7,300	15	26	17
6	Before	405	9,900	20	24	24
	After	435	6,200	12	31	25
7	Before	408	8,700	8	19	11
	After	410	7,400	14	18	10
8	Before	441	6,300	12	30	22
	After	410	5,300	16	25	20
9	Before	421	6,500	14	19	9
	After	436	5,200	11	21	6
10	Before	423	9,300	13	29	13
	After	401	4,900	10	24	16
11	Before	462	7,700			
	After	495	6,500			
14	Before	453	12,900	10	15	10
	After	436	6,400	11	15	8
15	Before	427	10,500			
	After	431	5,500			
16	Before	322	5,800			
	After	397	5,700			
17	Before	366	6,200	45	25	27
	After	360	5,600	50	30	33
18	Before	405	4,500	13	20	10
	After	402	5,000	16	20	20
19	Before	419	12,500	6	15	15
	After	538	11,000	8	15	15
20	Before	483	8,300	18	30	30
	After	487	7,600	10	35	37

本剤投与前より高値を示したものが1例認められたが本剤投与により悪化はみていない。

### ま と め

1. 1976年10月より1977年9月までに九大泌尿器科、福大泌尿器科において尿路感染症と診断された外来、入院20症例に Bacampicillin を投与した。

2. 1回250mgを毎食後と就寝前の計4回、すなわち1日1gの内服投与を行なった。急性単純性尿路感

染症には3~7日間投与、慢性複雑性尿路感染症には5~14日間の投与を行なった。

3. 本剤投与前の尿中細菌が急性単純性尿路感染症2例で無菌であったので、これを臨床効果検討症例より除外すると検討対象例は18例となる。すなわち急性単純性尿路感染症13例は著効12例、無効1例、著効率92%、慢性複雑性尿路感染症5例は著効1例、無効4例、著効率25%であり総括すると著効13例、無効5例、著効率72%となる。

4. 細菌学的には18株中13株は消失し5株が存続しており Ampicillin 感受性、臨床効果成績とよく一致していた。

5. 副作用として軽度の便秘を1例に認めた。

6. 末梢血の臨床検査値は本剤投与により著明な変動は来していない。

### 参考文献

- 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) SWAHLN, Å.: Gastrointestinal absorption and metabolism of two <sup>35</sup>S-labelled ampicillin esters. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 9: 299~306, 1976
- 3) ROZENCWEIG, M.; M. STAQUET & J. KLASTERSKY: Antibacterial activity and pharmacokinetics of bacampicillin and ampicillin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 19: 595~597, 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) 熊沢淨一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎: 尿路感染症にたいする Amoxycillin の使用経験. *Chemotherapy* 21: 1711~1715, 1973
- 6) 熊沢淨一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎, 原三信, 原孝彦, 南里和成, 王丸鴻一, 日高正昭, 水芳弘之, 喜田浩, 清原宏彦: Pivampicillin による尿路感染症の治療経験. *Chemotherapy* 22: 629~634, 1974
- 7) 熊沢淨一, 百瀬俊郎, 石沢靖之, 尾本徹男, 妹尾康平, 真崎善二郎, 上田豊史, 長田幸夫, 岩坪暎二, 加野資典, 神崎仁徳, 平野遼, 武居哲朗, 稲田定, 大楠雅夫, 倉本博, 新川徹, 有吉朝美, 大島一寛, 藤沢保仁, 平塚義治, 内藤誠二, 坂本公孝, 平田耕造, 森田一喜朗, 伊藤秀明, 太田康弘, 水芳弘之, 安藤征一郎, 王丸鴻一, 中山健, 中牟田誠一, 中山宏, 古郷米二郎, 平田弘, 天野拓哉, 八木拓朗, 原三信, 原孝彦, 南里和成, 山口秋人: 尿路感染症に対する Talampicillin Hydrochloride (TAPC) の臨床効果. *感染症学雑誌* 49: 440~457, 1975
- 8) 百瀬俊郎, 熊沢淨一, 中牟田誠一: 尿路感染症の臨床 (IV版). 金原出版 東京, 1977

## CLINICAL EXPERIENCE OF BACAMPICILLIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

JOICHI KUMAZAWA, SHIN-ICHI SATO and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University  
(Director: Prof. S. MOMOSE)

KAZUHIRO OSHIMA, ASAMI ARIYOSHI and KIMITAKA SAKAMOTO

Department of Urology, School of Medicine, Fukuoka University  
(Director: Prof. K. SAKAMOTO)

- 1) Bacampicillin was administered to 20 out-patients who visited Department of Urology of Kyushu University Hospital and Fukuoka University Hospital from october 1976 to september 1977 and diagnosed as urinary tract infections.
- 2) Bacampicillin was orally administered at a dose of 250 mg (1g daily) 4 times, namely before meals and at bedtime. The duration of treatment was 3 to 7 days for acute simple urinary tract infections and 5 to 14 days for chronic complicated urinary tract infections.
- 3) In 15 cases of acute simple urinary tract infactions, 2 cases were excluded because there were no bacteria in the urinary tract, 12 cases of excellent result and one case of poor result were obtained, showing 92% of the rate of excellent result. In 5 cases of chronic complicated urinary tract infections, one case of excellent result and 4 cases of poor result were obtained, showing 25% of the rate of excellent result. As a whole, there observed 13 excellent cases and 5 poor cases, the rate of excellent result being 72%.
- 4) Bacteriologically, 13 strains of 18 disappeared and 5 strains remained. This finding well accorded with the results of ampicillin sensitivity and clinical effects.
- 5) Clinical laboratory tests of peripheral blood revealed no remarkable changes by the administration of the drug.