

尿路感染症における Bacampicillin の基礎的、臨床的検討

川畠尚志・大井好忠・後藤俊弘・角田和之・岡元健一郎

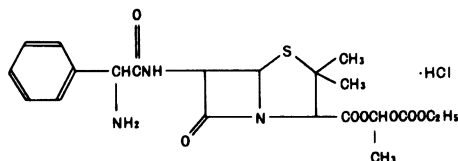
鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：岡元健一郎教授)

はじめに

急性尿路感染症のうち、とくに急性単純性膀胱炎の起炎菌の大部分は *E. coli* であり、first choice の治療薬剤として抗菌スペクトラムから Ampicillin (ABPC) が使用される機会は多い。しかし ABPC の経口薬は腸管からの吸収がよいくない。Bacampicillin (BAPC) は一般名 Bacampicillin hydrochloride、化学名を 1'-Ethoxycarbonyloxyethyl 6-(D- α -aminophenyl-acetamido) penicillanate hydrochloride といひ Sweden の Astra 社において開発された経口用半合成ペニシリン剤である (Fig. 1)。経口投与後速やかに腸管より吸収され、加水分解を受け ABPC に転換される。ABPC の吸収の欠点を補うために radical を附加し、体内において ABPC となって作用するように考えられた薬剤に Talampicillin があり、臨床に供せられている。今回本剤の試験管内抗菌力、吸収、排泄の測定ならびに尿路感染症例に投与した成績について報告する。

Fig. 1 Structure of Bacampicillin



基礎的検討

1) 抗菌力

BAPC 1,000mg は ABPC 694mg に相当する。

当教室で分離された尿路感染症患者由来の *E. coli* 100 株に対する、本剤および ABPC の MIC を測定し、比較検討した。測定方法は日本化学療法学会法により平板希釈法で行なった。接種菌量は 10^8 /ml および 10^6 /ml とした。Heart Infusion agar (栄研), pH 7.4 を使用し、24 時間後に判定を行なった。

E. coli の本剤に対する感受性は 10^8 /ml 接種では $25\mu\text{g/ml}$ に 27 株 (27%), $100\mu\text{g/ml}$ 以上に 39 株 (39%) の二峰性の感受性分布を示した。 $100\mu\text{g/ml}$ 以下には 61 株 (61%) が分布した。一方 ABPC も同様に二峰性のパターンを示したが、 $6.25\mu\text{g/ml}$ に感受性のピークがみられた。 10^6 /ml 接種では本剤、ABPC とともに $0.20\mu\text{g/ml}$ におのおの 41 株、39 株ともっとも多く分布しており、

Fig. 2 Sensitivity distribution of *E. coli* isolated from UTI (100 strains)

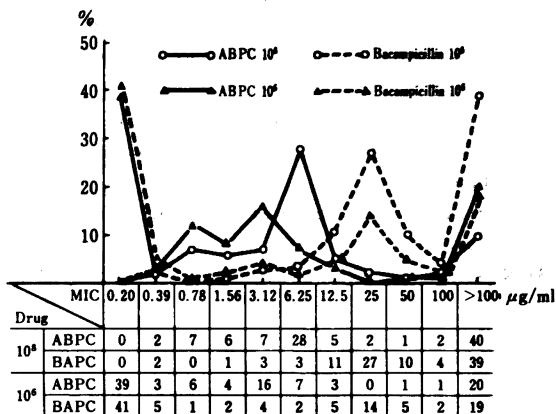


Fig. 3 Cumulative sensitivities of Bacampicillin and ABPC against 100 strains of *E. coli*

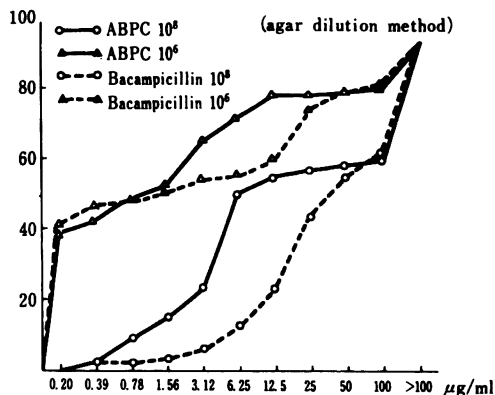


Fig. 4 Correlogram between Bacampicillin and ABPC

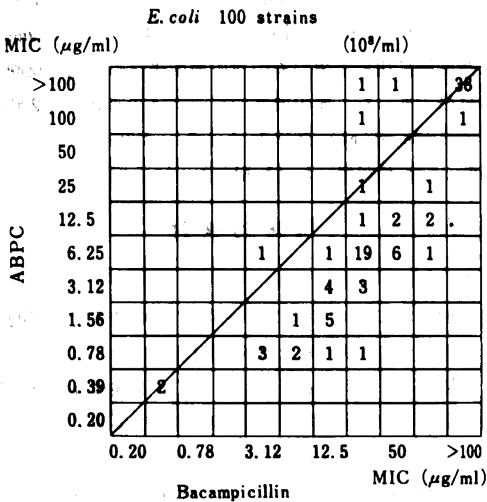
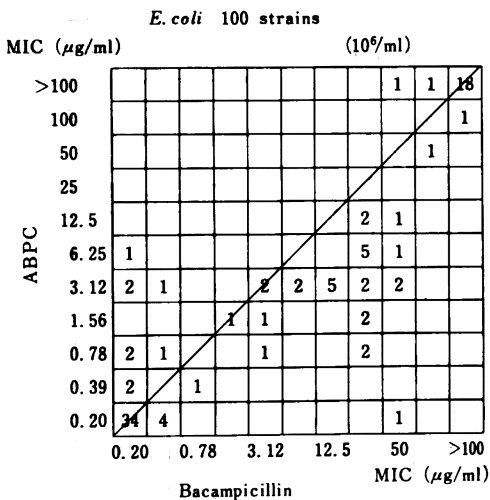


Fig. 5 Correlogram between Bacampicillin and ABPC



接種菌量が少なくなると感受性が著しく増してくる。100μg/ml以上の耐性菌は本剤に対して19株(19%)、ABPCに対しては20株(20%)と認められた (Fig. 2)。

Fig. 3 にこれらの成績を累積百分率で表わしたが、本剤の感受性株分布のちがいは ABPC に比し若干遅れている。Fig. 4, 5 に本剤と ABPC の感受性相関を図示した。本剤は ABPC に比し試験管内抗菌力自体 10⁸/ml および 10⁶/ml 接種とも 2～3 段階劣る結果であった。

2) 血中濃度

健康成人男子 4 名を空腹群および食後群の 2 群に分け、

本剤 500mg 内服後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間目に採血した。測定法は *Bacillus subtilis* PCI-219 株を検定菌とするカップ法であり、普通寒天培地 (栄研)、pH 7.4 を使用した。標準曲線作成にはモニター II (米国デイド社) を用いた。その成績は空腹群では 30 分後に、4.6μg/ml とピークに達し、以後 1 時間目まで同レベルを保ち、2 時間、4 時間後には漸減した。一方食後群では 30 分後に 0.5μg/ml、1 時間後に 3.0μg/ml、2 時間後に 4.2μg/ml とピークに達する時間は延長し、4 時間後には 1.4μg/ml と減少した (Fig. 6)。

3) 尿中排泄

血中濃度測定と同時に同一被験者において測定した。本剤内服後 2 時間、4 時間および 6 時間目に採尿した。測定法は血中濃度測定と同様に行ない、標準液は pH 7.0 のリン酸緩衝液希釈により作成した。その結果、空腹群では 0～2 時間に 43mg と多く排泄され、2～4 時

Fig. 6 Serum level of ABPC after oral administration of Bacampicillin

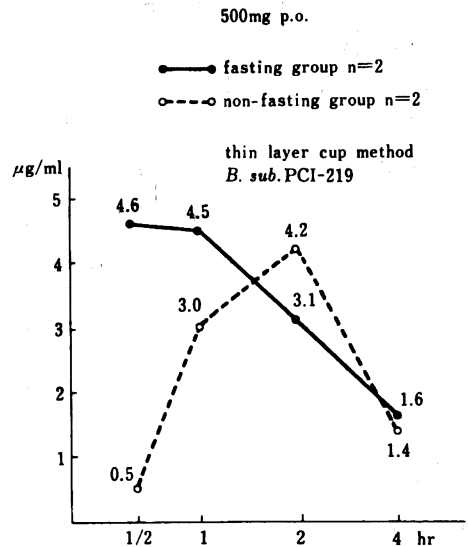


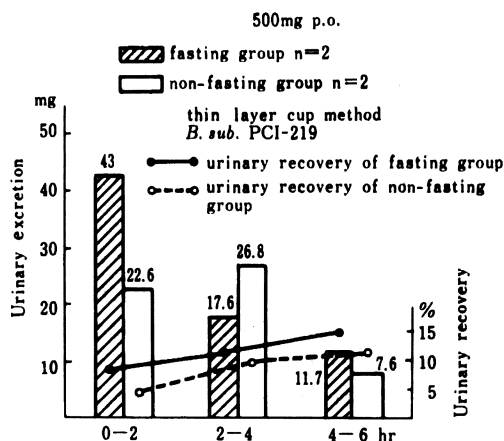
Table 1 Urinary excretion of ABPC after oral administration of Bacampicillin

		n=2 for each group			
Group	Dose	0-2h	2-4h	4-6h	Total recovery
Fasting	500mg	43.0mg (136.0)	17.6mg (84.5)	11.7mg (78.5)	72.3mg (14.5%)
Non-fasting	500mg	22.6mg (67.0)	26.8mg (136.0)	7.6mg (71.0)	56.9mg (11.4%)

() : urine level, μg/ml, thin layer cup method, *B. sub.* PCI-219

間に 17.6mg, 4～6 時間に 11.7mg と減少し, 6 時間目までの回収率は 14.5% (72.3mg) であった。食後群は

Fig. 7 Urinary excretion of ABPC after oral administration of Bacampicillin



2 時間までに 22.6mg と排泄が少ないが, 2～4 時間に 26.8mg とわずかながら増加し, 4～6 時間には 7.6mg が排泄された。6 時間目までの回収率は 11.4% (56.9mg) と空腹群に比して少なく, 血中濃度推移の成績を反映する結果であった。尿中濃度のピークは空腹群では 2 時間までに 136 μ g/ml, 食後群では 2～4 時間目に同じく 136 μ g/ml を記録した (Table 1, Fig. 7)。

臨床的検討

1) 急性単純性膀胱炎

Table 2 に示すように 20～69 才の女性で膀胱鏡的に急性膀胱炎と診断された 16 例を対象とした。投与方法は 1 日量 750～1,000mg を原則として 3 日間投与した。効果判定は UTI 研究会の薬効評価基準第 1 版に従って行なった。その結果, 16 例中 14 例が著効または有効であり, 総合臨床成績は 87.5% であった (Table 3)。細菌学的有効率は Table 4 に示すように *E.coli* は 9 株中 8 株

Table 2 Effect of Bacampicillin on acute simple cystitis

No.	Case	Age	Sex	B.W. kg	Dosage mg $\times$ d	Bacteria isolated		Treatment day of disappearance			Bacterial response	Clinical response	Side effect
						Before	After	Symp.	WBC	Bact.			
1	A. T.	50	F	62	750 $\times$ 3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	0	3	3	3	+	+	-
2	T. F.	69	F	44	750 $\times$ 3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	0	3	3	3	+	+	-
3	Y. Y.	34	F	45	750 $\times$ 3	<i>Staphylococ. epid.</i> 10 ⁵	0	4	4	4	+	+	-
4	T. O.	50	F	51	750 $\times$ 4	<i>Staphylococ. epid.</i> 10 ⁷	0	4 <	4	4	+	+	-
5	M. K.	51	F	67	750 $\times$ 3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	<i>Prot. mir.</i> 10 ⁶	2 <	2 <	2 <	-	-	-
6	N. S.	46	F	52	750 $\times$ 3	<i>Staphylococ. aureus</i> 10 ⁷	<i>Prot. mir.</i> 10 ⁷	3	3	3 <	-	+	-
7	M. H.	20	F	48	750 $\times$ 3	<i>Prot. mir.</i> 10 ⁴	0	3	3	3	+	+	-
8	T. T.	30	F	55	750 $\times$ 3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	0	3	3	3	+	+	-
9	S. D.	46	F	56	750 $\times$ 3	<i>Ps. aerug.</i> 10 ⁵	<i>Ps. aerug.</i> 10 ⁵ <i>Staphylococ. aureus</i> 10 ⁷	4	4	4 <	-	+	-
10	S. N.	55	F		1,000 $\times$ 2	<i>Staphylococ. aureus</i> 10 ⁴	0	3	3	3	+	+	-
11	M. U.	25	F		1,000 $\times$ 4	<i>E. coli</i> 10 ⁷	<i>E. coli</i> 10 ⁵	5 <	3	5 <	-	-	-
12	Y. F.	37	F	51	1,000 $\times$ 2	<i>E. coli</i> 10 ⁷	0	3	3	3	+	+	-
13	M. O.	54	F	55	1,000 $\times$ 5	<i>E. coli</i> 10 ⁷	0	4	4	6	+	+	-
14	K. T.	25	F	52	1,000 $\times$ 3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	0	4	4	4	+	+	-
15	T. O.	49	F		1,000 $\times$ 3	<i>Enterobacter</i> 10 ⁶	0	3	3	3	+	+	-
16	M. N.	22	F		750 $\times$ 3	<i>E. coli</i> 10 ⁴	0	3	3	3	+	+	-

(88.9%) であった。 *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* はすべて陰性化した。 *Pseudomonas aeruginosa* には当然ながら有効例はみとめられなかった。

菌交代が3例にみられたが、交代菌としては、 *Proteus mirabilis* 2例、 *Staphylococcus aureus* 1例の出現がみられた。

2) 慢性複雑性尿路感染症

Table 3 Overall clinical efficacy of Bacampicillin on acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	10						1			11/16 (68.8%)
	Suppressed	1									1/16 (6.3%)
	Unchanged	2						1		1	2/16 (12.5%)
Efficacy on symptom		13/16 (81.3%)									Overall clinical efficacy 14/16 (87.5%)
Efficacy on pyuria		13/16 (81.3%)						2/16 (12.5%)			

Table 4 Bacteriological response of Bacampicillin on acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	9	8 (88.9%)	1	0
<i>Staphylococ. epid.</i>	2	2 (100%)	0	0
<i>Staphylococ. aur.</i>	2	2 (100%)	0	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1 (100%)	0	2
<i>Enterobacter</i>	1	1 (100%)	0	0
<i>Pseudomonas aerug.</i>	1	0 (0%)	1	0

Table 5 Effect of Bacampicillin on chronic urinary tract infections

No.	Case	Age	Sex	B. W. kg	Underlying disease	Dosage g×d	Before		After		Bacterial response	Clinical response	Side effect	Remarks
							Urine cult.	WBC	Urine cult.	WBC				
1	K. M.	46	M	60	Urethral stricture	1.0×3	<i>Prot. mir.</i> 10 ⁷	#	<i>Prot. mir.</i> 10 ⁷	#	—	—	—	
2	I. Y.	83	M		Bladder stone	1.0×4	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁴	#	0	±	+	#	—	
3	H. H.	65	M		Prostatic hypertrop.	1.5×14	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁵	+	<i>Ps. aer.</i> 10 ³	#	—	—	—	
4	K. I.	70	M		Prostatic hypertrop.	1.5×5	<i>Staphylo.</i> 10 ⁴	+	0	±	+	+	—	
5	K. S.	69	M		Prostatic hypertrop.	1.0×3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	#	0	—	+	#	—	
6	H. H.	69	M		Prostatic hypertrop.	1.0×3	<i>Citrobact.</i> 10 ⁷	+	0	—	+	+	—	
7	K. S.	69	M		Prostatic hypertrop.	1.0×3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	#	0	±	+	+	—	
8	S. K.	76	M		Neurogen. bladder	1.0×4	<i>Prot. m.</i> 10 ⁷ <i>Ps. aer.</i> 10 ³	#	0	+	+	+	—	
9	I. H.	69	M		Prostatic hypertrop.	1.0×3	<i>Enterobac.</i> 10 ⁷	#	<i>Enterobac.</i> 10 ⁶	#	—	—	—	
10*	E. E.	74	F		Uretero-cutaneo.	1.0×14	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁷	+	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁶	#	—	—	—	Catheter

* chronic pyelonephritis

Table 5 に示すように対象となった患者の年齢は46～83才、性別は男子9例、女子1例で、尿路になんらかの基礎疾患を有する慢性複雑性膀胱炎9例、慢性複雑性腎盂腎炎（カテーテル留置例）1例がふくまれている。薬剤投与量は1日1,000mgを原則とし、3～14日間投与された。効果判定はUTI研究会の薬効評価基準の慢性複雑性尿路感染症の項に準じて行なった。その結果、総合臨床成績はカテーテル留置群のfirst group（症例10）では無効であり、カテーテル非留置下部尿路感染症の4th groupに属する8例（症例1～7, 9）ではTable

6に示すように8例中5例（62.5%）が有効以上であった。混合感染がありカテーテル非留置の6th groupの1例は有効であった。これらの成績をTable 7に一括した。細菌学的有効率は*Staphylococcus* 1例、*E. coli* 2例、*Citrobacter* 1例は100%であり、*Proteus mirabilis* 2例、*Pseudomonas aeruginosa* 4例では50%であったが、*Enterobacter* には無効であった。菌交代はみられなかった（Table 8）。

3) 副作用

自覚的副作用は26例全例において全くみられなかった。

Table 6 Overall clinical efficacy of Bacampicillin
on chronic UTI (type of infection: 4th group)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2	3		5/8 (62.5%)
Suppressed				
Replaced				
Unchanged			3	3/8 (37.5%)
Efficacy on pyuria	2/8 (25.0%)	3/8 (37.5%)	3/8 (37.5%)	Overall clinical efficacy 5/8 (62.5%)

Table 7 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 gr. (Indwelling catheter)	1	11.1%	90%			1	0%
	2nd gr. (Post prostatectomy)	0						
	3rd gr. (Upper UTI)	0						
	4th gr. (Lower UTI)	8	88.9%		2	3	3	62.5%
	Sub total	9	100%		2	3	4	55.6%
Mixed infection	5th gr. (Indwelling catheter)	0		10%				
	6th gr. (No indwelling catheter)	1	100%			1		100%
	Sub total	1	100%			1		100%
Total		10		100%	2	4	4	60.0%

Table 8 Bacteriological response of Bacampicillin on chronic UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>Staphylococcus</i>	1	1 (100%)	0	0
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	0	0
<i>Citrobacter</i>	1	1 (100%)	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1 (50%)	1	0
<i>Enterobacter</i>	1	0 (0 %)	1	0
<i>Pseudomonas aerug.</i>	4	2 (50%)	2	0

また末梢血 (RBC, Hb, WBC, Platelet), および血液生化学的検査 (GOT, GPT, Al-p, LDH, BUN, Creatinine) を施行した10症例において本剤によると思われる有意の変動を示したものはみられなかった (Fig. 8)。

考 察

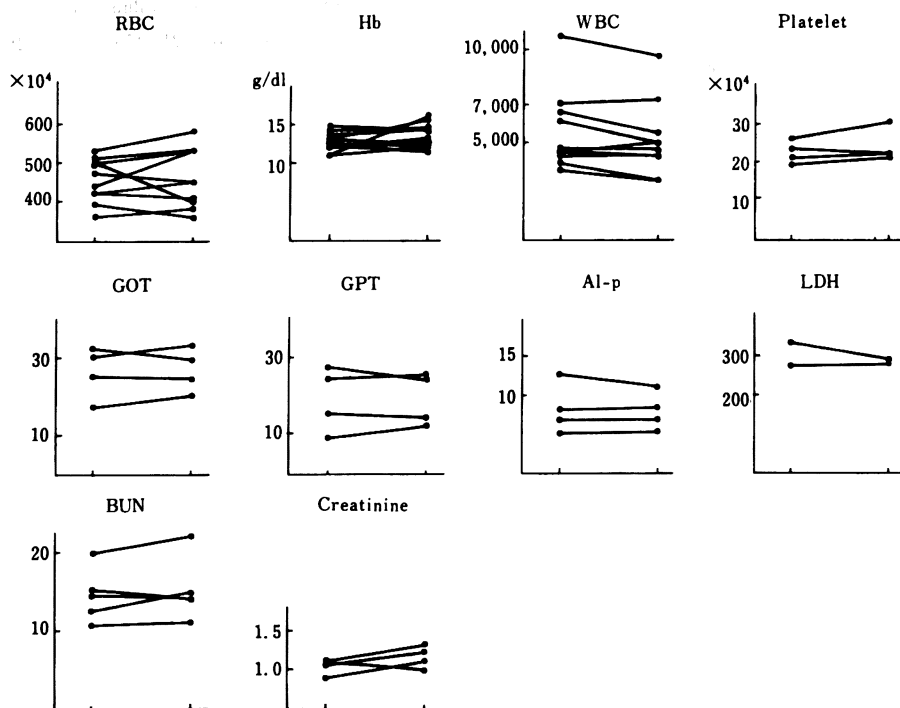
DAEHNE ら¹⁾ は ABPC はその構造上の欠点すなわち右端にカルボキシル基をもつため、経口投与による腸管からの吸収が不良であり、このカルボキシル基の水素を一定の radical で置換しエステル化すると、この欠点がカバーされるという。CH(CH₃)OCOOC₂H₅ を radical とし、塩酸塩としたものが Bacampicillin である。本剤は経口投与後、速やかに腸管から吸収され、加水分解により完全に ABPC に転換される。そのため本剤は ABPC よりも血中濃度の上昇は速やかであり、かつピーク濃度も高いといわれる²⁾。被検者の違い、投与方法などの違いがあるが、今回の測定成績では本剤 500mg 内服で血中濃度のピークは 4.6 μ g/ml であり、ABPC 同量投与時の成績 4.8 μ g/ml⁴⁾ と大差なかった。しかし本剤の空腹時投与における血中濃度は30分でピークを示し、本剤の特長である速やかな吸収性を反映している。しかし食後投与では吸収は遅延し、血中濃度のピークも遅れている。尿中排泄は空腹時、食後の内服時期の相違によ

り多少の差はみられるが、6時間目までの尿中回収率は 11.4~14.5% であり、本剤のシンポジウム⁵⁾ における尿中回収率の報告値 48.9% に比し、かなり低かった。尿中濃度のピーク値は 136.0 μ g/ml であり、ABPC の成績⁴⁾ に比し低く、そのため尿中排泄の成績も不良となったものと思われる。尿中濃度低下の原因は色々考えられるが、測定に用いたカップ法の技術的問題による誤差、測定培地の pH、検定菌の接種菌量などが影響したものと思われる⁶⁾。

一方今回測定した尿路感染症患者から分離した *E. coli* 100 株に対する本剤の MIC は前述したように 100 μ g/ml 以下に 10⁶/ml 接種で 61%、10⁸/ml 接種で 81% 分布している。BAPC と ABPC の *E. coli* に対する試験管内抗菌力を比較した成績でみられた 2~3 段階の差については以下のことが考えられる。

BODIN ら³⁾ は BAPC はヒトまたはラット血清添加、PBS に溶解した場合には加水分解されて ABPC を生じるが、PBS のみでは加水分解されないという。従って Heart infusion agar を使用して抗菌力を測定した場合には、その試験過程において本剤は加水分解されることなく、BAPC として存在していると考えられる。そのため BAPC 自体の抗菌力を測定したことになり、BAPC の低い抗菌力が成績に反映した結果 ABPC よりも

Fig. 8 Blood chemistry



2～3段階劣った成績となったものと思われる。もしも実験中の稀釈過程、培地中で本剤が加水分解された場合には、本剤 1g 中に含有される 694mg の ABPC と、ABPC 1g との量的差のために両剤の間に抗菌力の差が生じることになる。これらのことは今後さらに検討の余地があるであろう。尿中濃度のピーク値 $136\mu\text{g/ml}$ はこれらの菌株の MIC を上まわるものである。臨床的検討における急性単純性膀胱炎症例 16 例中、*E. coli* を起炎菌とするものは 9 例であり、9 株中 8 株 (88.9%) は除菌された。また慢性複雑性膀胱炎においても少数例ではあるが *E. coli*, *Citrobacter*, *Proteus mirabilis* の菌種において 1 日量 1g 投与ですぐれた細菌学的効果を得た。菌数の減少による MIC の低下が著しいことが臨床の場で反映されているものと思われる。今回の検討では吸収、排泄において本剤が ABPC よりすぐれていることは確認できなかったが、臨床の効果は十分期待できるものであった。

副作用としては本剤のシンポジウム⁵⁾においてわれわれの報告症例も含めて集計された 1,027 例中、食思不振、下痢などの消化器症状 48 例 (4.7%)、発疹 21 例 (2.0%)、発熱、頭痛などが数例みられるが、ABPC における副作用発現頻度⁷⁾に比し差異はみられない。これは本剤が体内で中間代謝産物をつくらずすべて ABPC に変換されることを示唆している。

ま と め

尿路感染症患者から分離した *E. coli* 100 株に対する BAPC の MIC を測定し、ABPC と比較検討した。本剤 500mg 経口投与時の血中濃度、尿中排泄の測定の結果、血中濃度の上昇は ABPC に比し速やかであることをのべ、尿路感染症患者 26 例の治療成績について報告し、本剤の総合臨床効果から尿路感染症に有用であることをのべた。

文 献

- 1) DAEHNE, V.; W.O. GODTFREDSEN, K. ROHOLT & L. TYBRING: Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 3: 431～437, 1970
- 2) ROZENCWEIG, M.; M. STAQUET & J. KLASTERSKY: Antibacterial activity and pharmacokinetics of bacampicillin and ampicillin. *Clin. Pharm. Ther.* 19: 592～597, 1976
- 3) 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 & Chemother.* 8: 518～525, 1975
- 4) 大井好忠, 川島尚志, 加治木邦彦: 女子急性単純性膀胱炎にたいする Amoxycillin の使用成績。 *Chemotherapy* 21: 1723～1727, 1973
- 5) 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. 19776
- 6) 岩本英男, 石山俊次: 抗生物質の体内濃度測定の問題点—とくに血中濃度について, カップ法による検討。 *最新医学* 27: 287～292, 1972
- 7) 塩田憲三, 他 (15施設): 肺炎, 肺化膿症を対象とした Amoxycillin と Ampicillin の臨床効果比較試験成績。 *Chemotherapy* 21: 1535～1563, 1973

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES
ON BACAMPICILLIN

TAKASHI KAWABATA, YOSHITADA OHI, KAZUYUKI TUNODA,
TOSHIHIRO GOTO and KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology (Director: Prof. K. OKAMOTO),
Faculty of Medicine, Kagoshima University

MIC of bacampicillin against 100 strains of *E. coli* isolated from patients with urinary tract infections were measured. Sensitivity distribution demonstrated two peaks at 25 $\mu\text{g/ml}$ (27%) and higher than 100 $\mu\text{g/ml}$ (39%) with inoculum size of $10^8/\text{ml}$. Sensitivity of 41 strains (41%) ranged lower than 0.2 $\mu\text{g/ml}$ but 19 strains were found to be resistant with inoculum size of $10^6/\text{ml}$. Bacampicillin was thought to be two to three times resistant than ABPC to *E. coli* isolated from urinary tract infections. Serum level of bacampicillin after oral administration of 500 mg reached at peak of 4.6 $\mu\text{g/ml}$ after 30 minutes in fasting group and 4.2 $\mu\text{g/ml}$ after two hours in non-fasting group.

Urinary recovery rate of the drug up to 6 hours was estimated at 14.5%, while 11.4% in non-fasting group.

Bacampicillin was given to 26 cases of urinary tract infections; 16 cases of acute simple cystitis, 9 cases of chronic complicated cystitis and a case of chronic pyelonephritis. Chemotherapeutic efficacies were evaluated according to the criteria made by UTI committee in Japan in 1977. Overall clinical efficacies were proved in 88.9% of patients with acute simple cystitis, while 60% in patients with chronic urinary tract infections.

No adverse side effect by administration of the drug was noticed.