

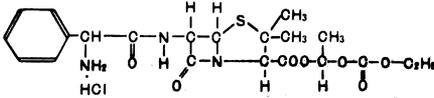
Bacampicillin の産婦人科領域における臨床的検討

松田静治・丹野幹彦・柏倉 高・藤田 克

順天堂大学医学部産婦人科学教室

江東病院産婦人科

Aminopenicillanic acid より得られた Ampicillin (ABPC) は登場以来既に臨床各所で広く使用されているが、今回スウェーデン・アストラ社で開発された Bacampicillin は ABPC のエステル化合物で下記の構造式を有する。



本剤は経口投与によりよく吸収され、腸壁内のエステラーゼにより加水分解されて ABPC になり、広い抗菌作用を発揮すると云われる。そのほか酸に安定で脂溶性が高く、ABPC に比し吸収性の良好なことが特徴として指摘されている。

今回我々は、本剤の提供をうけ、主として産婦人科領域における臨床応用を試みる機会を得たのでここに報告する。

Bacampicillin の母児間移行

(1) 血中濃度

妊婦 2 例に早朝空腹時本剤を ABPC として 500mg (力価) 1 回経口投与し、1, 2, 4, 6 時間後に採血 *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法により血中濃度を測定した。なお標準希釈は $1/6$ M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。成績は Fig. 1 のとおりで、1 時間値が peak を示し、平均 6.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、2 時間値は平均 3.9 $\mu\text{g/ml}$ 以後漸減し、6 時間後は 0.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度である。

(2) 臍帯血、羊水移行

本剤の臍帯血への移行を観察するため 5 例の産婦に分娩前 1 回 500mg を経口投与し、胎児娩出時の臍帯血、羊水および母体血を採取し、上記測定法により移行濃度を検討した。材料採取迄の時間は投与後 45 分～5 時間 40

Fig. 1 Blood level of ABPC (puerperant)

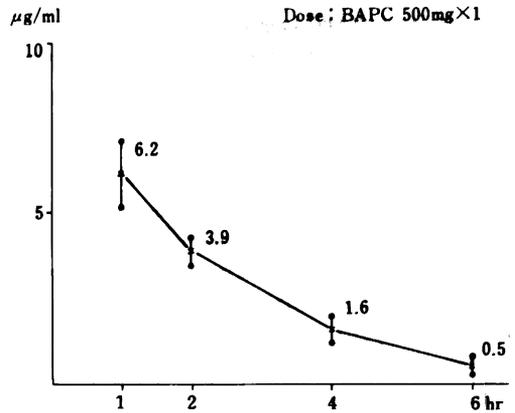
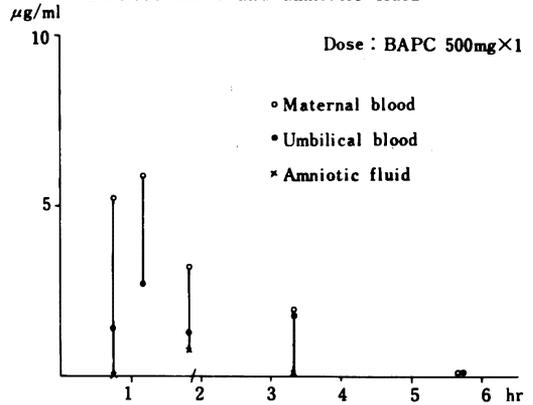


Fig. 2 Concentration of ABPC in maternal blood, umbilical blood and amniotic fluid



分迄である。臍帯血中濃度は 3 時間未満では 1.3~2.7 $\mu\text{g/ml}$ 、その後は 1.8 $\mu\text{g/ml}$ および痕跡程度の移行を示し、母体血中濃度にほぼ等しいものから母体血中の $1/2$ ~ $1/3$ の濃度移行が認められるもの迄各種のパターンがみられる (Fig. 2)。このうち 3 例について羊水移行を検討したが、1 時間未満の採取例は移行がみられず、1 時間

Table 1 Concentration of ABPC in maternal blood, umbilical blood and amniotic fluid

($\mu\text{g/ml}$)

No.	Dose	Time after final administration	Maternal blood	Umbilical blood	Amniotic fluid
1	250mg×3 (every 6 hr)	2hr 15min	3.6	2.9	1.8
2	250mg×4 (every 6 hr)	3hr 40min	1.7	0.8	1.3

Table 2 Clinical effect of BAPC(1) (Internal pelvimetry infection)

No.	Name	Age	Diagnosis	Organisms	Dosage			Clinical course	Clinical effect	Side effect
					Daily dose	Days	Total			
1	S. K.	33	Adnexitis (R)		1.0g	6	6.0g	Fever \searrow , Adnexa tenderness, resistance \searrow , WBC \searrow	+	-
2	T. M.	33	" (R)		1.0	6	6.0	Fever, low abdominal pain \searrow , Adnexa tenderness, induration \searrow , WBC \searrow	+	-
3	Y. M.	35	" (R)		1.0	6	6.0	Fever, abdominal pain and adnexa induration unchanged	-	-
4	T. S.	26	Lochiometra	<i>Streptococcus E. coli</i>	1.0	5	5.0	Fever \searrow Lochia finding \searrow	+	-
5	Y. M.	26	Endometriosis (post-abortion)	Ut. <i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i>	1.0	4	4.0	Fever, low abdominal pain and tenderness of uterus \searrow	+	Nausea
6	M. M.	35	Endometriosis	Ut. <i>Enterococcus</i>	1.0	8	8.0	Low abdominal pain and tenderness \searrow , Intra-uterine (<i>Staph. epider.</i>)	+	-
7	N. K.	26	"	Non-growth	1.0	8	8.0	Low abdominal pain and tenderness of uterus \searrow	+	-
8	Y. H.	40	" (post-abortion)	Ut. <i>Enterococcus Staph. epid.</i>	1.0	5	5.0	Fever, tenderness of uterus and low abdominal pain \searrow	+	-
9	S. H.	32	Endometriosis		1.0	4	4.0	Fever, tenderness of uterus and low abdominal pain \searrow	+	-

50分の例では 0.8 $\mu\text{g/ml}$ の羊水濃度が得られ、母体血中濃度の $\frac{1}{4}$ の値を示した。しかし3時間20分の例では羊水移行は痕跡程度の証明に止まっている。

次に本剤の連続投与後の母児間移行について検討を試みた。即ち 250mg を6時間毎に3~4回連続経口投与した場合、最終投与後2時間15分、3時間40分の採取例では、2.9 $\mu\text{g/ml}$ 、0.8 $\mu\text{g/ml}$ の臍帯血中濃度を得、羊

水濃度もそれぞれ 1.8 $\mu\text{g/ml}$ 、1.3 $\mu\text{g/ml}$ の値が得られた (Table 1)。

(3) 乳汁内移行

正常褥婦の2例に 500mg を1回経口投与し、1, 2, 6時間後搾乳器にて乳汁を採取、濃度を測定したが、2例とも本剤の移行を認めることができなかった。

Table 3 Clinical effect of BAPC (2)

No.	Name	Age	Diagnosis	Organisms (Disc)	Dosage			Clinical course	Clinical effect	Side effect
					Daily Dose	Days	Total			
1	H. M.	35	Bartholinitis (R)	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i>	1.0g	4	4.0g	Vulva pain, tenderness and swelling \ (with incision)	+	-
2	M. O.	26	" (R)	Non-growth	1.0	6	6.0	Vulva pain, tenderness, redness and induration \	+	-
3	N. N.	30	Wound infection of the perineum	<i>Staph. aureus</i> ABPC(-)	1.0	4	4.0	Redness and swelling of perineum / abscess \ (with incision)	-	-
4	M. S.	24	Puerperal mammary tumors (R)	<i>Staph. aureus</i> ABPC(-)	1.0	4	4.0	Redness and swelling → abscess (with incision)	-	-
5	K. T.	29	Puerperal mastitis (L)		1.0	7	7.0	Masto-redness, -swelling and -dynia \	+	-
6	H. Y.	27	" (R)	<i>Staph. aureus</i> ABPC(-)	1.0	8	8.0	Masto-redness and swelling \, Fever \ (with incision)	+	-

臨床成績

Bacampicillin (BAPC) を骨盤内感染症、外性器感染症、産褥乳腺炎および尿路感染症計29例に使用した。投与方法は1日量として1.0g (1回 250mg 6時間毎4回) の経口投与を用いた。これらの成績の一覧を示したのが Table 2~4 である。

(1) 骨盤内感染症

中等度以下の内性器の感染症を本剤の治療対象とした。即ち、子宮付属器炎、産褥悪露滞留、子宮内膜炎計9例に本剤を1日1.0g 4~8日間投与した。本症の臨床効果の判定に当っては主要自他覚所見が3日以内に改善し、その後治癒に向った場合を有効と判定した。成績は子宮付属器炎の3例 (いずれも急性症) では2例有効、1例無効で有効例では子宮付属器の局所所見のうち圧痛、抵抗が3日後には著明に軽快~消失が認められている。子宮内膜炎の5例 (うち2例は流産後) も症例が急性症であるためか、本剤はすべて有効で子宮体部の局所所見の著明な改善或いは消失がみられ、子宮内検出菌が治療後消失する例 (症例6、8) も認められた。また吸引分娩後の産褥悪露滞留例にも本剤は有効であった。本例では37.5~38.0°Cの発熱と子宮収縮不良、体部圧痛、軽度の悪臭悪露がみられ、産褥3日目の培養で子宮内よりβ-*Streptococcus* と *E. coli* が検出されたが、本剤投与2日後に解熱し、局所所見も軽快し、悪露所見も

正常化した。なお子宮内分離菌は治療後の培養で *Staph. epiderm.* が少数検出されたにすぎなかった (Table 2)。

(2) 外性器感染症

バルトリン腺炎2例に4~6日投与した。1例は小膿瘍を形成していた (検出菌 *E. coli*, *Enterococcus*) が小切開を併用し有効と判定し、他の1例は超指頭大のバルトリン腺の発赤、硬結を来たしたがこれにも有効であった。また分娩後の会陰部創感染 (検出菌 *Staph. aureus*) においては小指頭大の化膿傾向がみられ、本例には4日の投与後無効と判定した (Table 3)。起炎菌 *Staph. aureus* は ABPC 耐性であった。

(3) 産褥乳腺炎

発熱、乳房痛および乳房の発赤、腫脹を有する産褥乳腺炎3例 (うち2例の起炎菌 *Staph. aureus*) に本剤を4~8日間投与し、2例有効、1例無効の結果を得た。このうち症例4は大驚卵大の乳腺膿瘍を形成し、投与後局所所見の増強を来たしたため切開に至った (起炎菌は ABPC 耐性)。然し、化膿傾向の比較的少ない症例では小切開ドレナージを併用し、本剤を8日間投与し有効であった。

(4) 尿路感染症

本剤を尿路感染症14例に使用した。対象は急性膀胱炎10例、複雑性の慢性膀胱炎4例で、起炎菌は *E. coli* 単

Table 4 Clinical effect of BAPC-(3) (Urinary tract infection)

No.	Name	Age	Diagnosis	Organisms (Disc)	Dosage			Clinical course	Clinical effect	Side effect
					Daily dose	Days	Total			
1	H. N.	27	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (+)	1.0g	6	6.0g	Trias(+) → (-) Bacteria(-) on 3rd day Urinary finding(-)	#	-
2	T. Y.	37	"	<i>E. coli</i> (+)	1.0	4	4.0	Trias(+) → (-) Bacteria(-) on 2nd day Urinary finding\	#	-
3	Y. K.	34	"	<i>E. coli</i> (-)	1.0	4	4.0	Trias, bacteria, urinary finding → unchanged	-	-
4	E. H.	28	" (puerperium)	<i>E. coli</i> (+)	1.0	4	4.0	Trias(+) → (-) Bacteria(-) on 4th day Urinary finding(-)	+	-
5	H. S.	24	Acute cystitis	<i>P. mirab.</i> (+)	1.0	6	6.0	Trias(+) → (-) on 4th day Bacteria(-) Urinary finding(-)	+	-
6	K. O.	27	"	<i>E. coli</i>	1.0	5	5.0	Trias(+) → (-) Bacteria(-) on 3rd day Urinary finding(-)	#	-
7	U. H.	58	"	<i>E. coli</i> (+)	1.0	4	4.0	Trias(+) → (-) on 4th day Bacteria(-) Urinary finding(-)	+	-
8	Y. S.	24	"	<i>P. vulg.</i>	1.0	7	7.0	Trias(+) \\ Bacteria unchanged Urinary finding unchanged	-	-
9	F. S.	28	" (puerperium)	<i>E. coli</i> (+)	1.0	4	4.0	Trias(+) → (-) Bacteria(-) on 3rd day Urinary finding\	#	-
10	A. M.	20	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (+)	1.0	4	4.0	Trias(+) → (-) Bacteria(-) on 2nd day Urinary finding(-)	#	-
11	H. K.	25	Chronic cystitis	<i>P. mirab.</i> (+)	1.0	5	5.0	Pollakiuria, sense of retention(-), Bacteria(-) Urinary finding\	+	-
12	H. S.	53	" (complicated)	<i>E. coli</i> (-)	1.0	5	5.0	Bacteriuria → unchanged Urinary finding → unchanged	-	-
13	H. I.	27	" (complicated)	<i>E. coli</i> (+)	1.0	5	5.0	Trias, bacteria, urinary finding unchanged	-	-
14	E. H.	39	" (vesicovaginal fistula)	<i>E. coli</i> (+) <i>P. mirab.</i> (+)	1.0	4	4.0	Fever(39.5°C) \\ Urinary finding \\ Bacteria(-) on 3rd day	+	-

独10例, *E. coli* と *Proteus mirabilis* の分離されたものの1例, *Proteus mirabilis* 単独2例, *Proteus vulgaris* 1例であった。本剤の投与量は1日1.0g, 4~7日間治療を行ない, 総量4.0~7.0gに及んだ。臨床効果の判定は自覚症状の改善, 尿中細菌の消失, 尿沈渣所見をもとに下し, 3日以内に尿培養で菌陰性, 自覚症状の消失したものを著効(+)とした。成績は著効の5例, 有効5例, 無効4例の結果を得た(Table 4)。尿中菌のディスク(ABPC)感受性をみると検査し終った12例

中10例が有りて, 無しの2例はいずれも臨床効果が認められず, おおよそ感受性効果と臨床効果の間には一致がみられている。内訳をみると急性膀胱炎10例のうち5例が著効を呈し, 膀胱症状と尿中菌(すべて *E. coli*)は3日後迄に消失を認め, 無効の2例(症例3, 8)はいずれも4日(*E. coli*例), 7日(*Proteus vulgaris*)の投与後症状ならびに尿中菌の消失がみられなかったものである。

複雑性の慢性膀胱炎4例の成績は4~5日の投与で著

Table 5 Clinical results

Diagnosis		Daily dose (g)	No. of cases	Good	Poor	Bacteriological result		
						Organisms	Good (Eliminated)	Poor
Internal pelvimetry infection	Adnexitis	1.0	3	2	1			
	Endometriosis	1.0	5	5				
	Lochiometra	1.0	1	1				
External genitalia infection		1.0	3	2	1	<i>Staph. aureus</i> <i>E. coli</i> + <i>Enterococcus</i>	1	1
Puerperal mastitis		1.0	3	2	1	<i>Staph. aureus</i>	1	1
Acute urinary tract infection		1.0	10	8	2	<i>E. coli</i> <i>Prot. mirabilis</i>	7 2	3
Complicated urinary tract infection		1.0	4	2	2	<i>Prot. vulgaris</i> <i>E. coli</i> + <i>Prot. mirabilis</i>	1	1
Total			29	22 (75.9%)	7			

Table 6 Laboratory findings

	No.	S-GOT		S-GPT		Al-p		BUN		U-protein	
		Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.
Internal pelvimetry infection	2	22	20	18	13	1.8	2.0	12	11	-	-
	3	28	28	19	20	1.4	1.2	10	14	-	-
	4	19	23	8	9	1.7	2.1	10	11	-	-
	6	27	30	16	21	1.2	1.0	9	10	-	-
	7	31	27	20	16	1.6	1.4	12	12	-	-
	8	21	19	12	12	1.2	1.1	7	9	-	-
Urinary tract infection	1	21	22	16	13	1.2	1.3	9	11	-	-
	9	16	16	8	10	1.4	1.0	8	8	+	-
	12	26	28	19	23	1.1	1.3	10	11	-	-
	13	21	18	13	13	1.6	1.4	11	9	+	-
	14	30	34	28	26	1.2	1.6	14	12	-	-
※	3	19	21	16	13	1.0	1.1	9	8	-	-

※ External genitalia infection

効がみられず、有効、無効各2例の結果が得られている。殊に膀胱腫瘍を有し再発を繰返す症例14は今回腎盂膀胱炎の形で発症したが、4日の投与後尿中菌の消失と自覚所見の改善、消失を認めた。

(5) 臨床成績のまとめ

以上の臨床効果をまとめると産婦人科領域の対象疾患29例中22例に本剤の効果が認められ、7例が無効で、結局有効率は75.9%の成績であった。細菌学的効果は検出菌の大部分を占める *E. coli* でみると有効7例、無効3例である (Table 5)。

副 作 用

経口投与による副作用として1例に悪心がみられたに

すぎず、軟便、下痢はみられなかった。また12例について投与前後の肝機能 (S-GOT, S-GPTほか)、腎機能 (BUN, 尿蛋白ほか) を検討したが、特記すべき異常所見を認めなかった (Table 6)。

考 按

近年における広域 PC 薬剤には既存の Ampicillin, Hetacillin, Carbenicillin, Sulbenicillin に加え、Amoxycillin を始め Carindacillin, Carfecillin さらには Talampicillin が登場したが、ここに述べる Bacampicillin は新しい Ampicillin の誘導体で、その特徴として Ampicillin の経口投与による吸収性の不十分さを改良したものと云え、各種の報告¹⁾²⁾⁴⁾でも Ampicillin

(ABPC)に比し、血中濃度は2～3倍高く、かつ peak に至る時間も早いとされている。ただ生体内では ABPC として作用するから、抗菌作用は ABPC と変りはない³⁾⁴⁾。

我々の実験では妊婦に 500mg 1回投与した場合、血中濃度は1時間値で平均 6.2 $\mu\text{g/ml}$ に達し、本剤の吸収性は従来の薬剤と較べて高いことを認めた。尿中排泄実験は行っていないが、この点については尿中排泄率は 250mg, 500mg 投与で6時間迄約50～60%と報告⁴⁾され、既存薬剤の尿中排泄態度とほぼ類似している。

産科領域への本剤の応用に当り胆児への影響が一番問題となる点であるが、本剤の母児間移行をみると ABPC と同様に臍帯血中への移行は比較的スムーズであり、羊水中へも持続投与により移行濃度が増加する傾向が認められている。然し、乳汁内移行については他の合成 PC と同様に移行が悪く、Carindacillin, Talampicillin とほぼ類似している。

本剤の臨床応用として骨盤内感染症、外性器感染症、産褥乳腺炎および尿路感染症計29例に1日量 1.0g を4回に分けて投与し、有効率75.8% (有効22例)の成績を得たが、これを疾患別にみると、対象例が中等度～軽症感染症である骨盤内感染症では有効例が多くみられた。然し、本剤の適応はあくまでも軽症を中心としたものであることは抗菌力のうえからも指摘できることである。尿路感染症では急性症の10例中8例が有効で、複雑性のもものでは4例中2例に効果がみられたが、尿路感染症に対する本剤の位置づけからみた場合、単純性急性尿路感染症には1日 1.0g の投与で充分効果が期待できるが、複雑性のもに関しては本剤選択の幅は狭いものと指摘できる。

経口投与に伴う副作用については ABPC に比し若干

消化器症状が多いとの報告もあるが、我々の経験では非常に少なく、29例中1例に悪心がみられる程度であった。

む す び

Ampicillin のエステル化合物である Bacampicillin を用い、産婦人科領域の感染症である骨盤内感染症、外性器感染症、産褥乳腺および尿路感染症計29例を対象に本剤の臨床効果を検討し、有効率75.9% (22例有効)の成績を取めた。その他本剤の吸収性と母児間移行の様相についても若干の検討を行った。

文 献

- 1) BODIN, N.; B. EKSTRÖM, U. FÖRSGREN, 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) SWAHN, Å.: Gastrointestinal absorption and metabolism of two ³⁵S-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. Pharm. Ther.* 19: 592～597, 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

CLINICAL STUDY OF BACAMPICILLIN IN THE TREATMENT OF INFECTIONS IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, MIKIHICO TANNO, TAKASHI KASHIWAKURA and MASARU FUJITA

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University, School of Medicine

Department of Obstetrics and Gynecology, Kohto Hospital

The therapeutic efficacy of bacampicillin, an orally absorbable ester form of ampicillin, was investigated in 29 patients with gynecological infections such as intrapelvic infections, external genital infections, puerperal mastitis and urinary tract infections, and a cure rate of 75.9% (effective in 22 patients out of 29) was obtained. Some studies were also made of absorbability, secretion to milk and distribution to foetus of bacampicillin.