

産婦人科領域における Bacampicillin の臨床的検討

張 南薫・国井勝昭

昭和大学医学部産婦人科学教室

まえがき

Bacampicillin (以下 BAPC) は、1'-ethoxycarbonyloxy-ethyl 6-(D- α -aminophenylacetamido)penicillanate で、新しく開発された吸収性の高い経口ペニシリンである。本物質は *in vitro* では胃液の pH に安定で、中性の pH では加水分解は緩徐であるが、組織液、血清の存在下では極めて速やかに加水分解を受ける。経口投与すると、小腸よりエステル型のままよく吸収され、直に腸壁の non-specific esterase により加水分解され、容易に Ampicillin (ABPC) となる。従って、生体では ABPC として抗菌力を発揮することになり、抗菌作用としては ABPC と変るところはない。しかし、吸収が良いため血中濃度は ABPC よりも高く、ピーク値に達する時間も早いとされている^{1)~3)}。

今回、われわれは、産婦人科領域において臨床的検討を行う機会を得たので、以下その成績を報告する。

実験方法

体液内濃度測定には *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする寒天平板 Disc 法で、標準曲線は pH 7.2 のリン酸緩衝液を使用した。又 BAPC の投与量は全て ABPC 力価で表わし、臨床試験は産婦人科感染症患者を対象とした。

実験成績

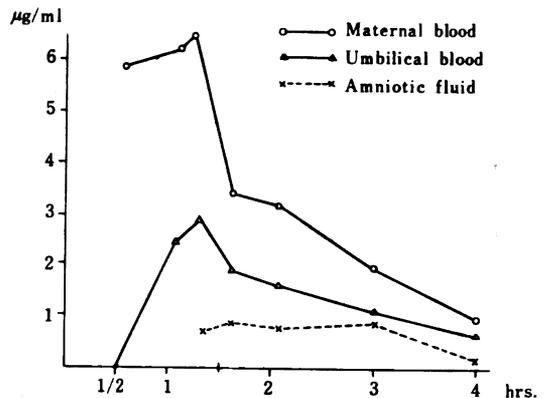
1. 臍帯血、羊水中移行

臍帯血、羊水への移行を観察するため、分娩前、本剤 500mg を経口投与し、分娩直後に臍帯血、羊水および母体血を採取して測定した。その成績は Table 1 および Fig. 1 に示す通りで、35分より4時間にわたる種々の時間帯内に合計7例の採取測定を行った。臍帯血中への移行は母体血中への出現よりおくれる傾向にあることは他の合成ペニシリンと同様で、30分前後には認められないが、1時間前後では、2.4~2.82 $\mu\text{g/ml}$ が臍帯血中に認められ、1時間半前後では 1.6~1.82 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間で 1.2 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間で 0.66 $\mu\text{g/ml}$ の移行が認められ、羊水には 0.6~0.78 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が認められた。

Table 1 Transfer into umbilical cord blood and amniotic fluid after administration of 500mg of Bacampicillin at delivery

Patient name	Time after administration	Maternal blood	Umbilical cord blood	Amniotic fluid
S. M.	35min	5.8	0	0
S. M.	70	6.2	2.4	—
K. A.	75	6.48	2.82	0.62
I. M.	105	3.4	1.82	0.78
I. K.	130	3.2	1.6	0.60
I. S.	180	1.8	1.2	0.72
O. S.	240	0.92	0.66	trace

Fig. 1 Transfer into umbilical cord blood and amniotic fluid after administration of 500mg of Bacampicillin at delivery



2. 臨床成績

1) 対象および投与方法

30例の産婦人科的感染症に使用した。急性子宮内膜炎 5例、子宮旁結合織炎 2例、急性外陰炎 2例、急性乳腺炎 3例、術創感染 1例、急性腎盂腎炎 2例、急性膀胱炎 15例である。投与方法は1回 250mg 1日4回 (1日量合計 1.0g) を原則とした。その一覧は Table 2, 3 の通りである。

Table 2 Clinical results (1)

Case No.	Name	Age	Diagnosis	Pathogenic organism Sensitivity (Disc:ABPC)	Dosis			Clinical finding	Clinical efficacy	Side effect
					Daily dose	Total days	Total dosis			
1	S. T.	31	Endometritis	-	1.0	6	6	Abdominal pain → Discharge →	+	-
2	T. H.	36	Endometritis	<i>E. coli</i> (+)	1.0	9	9	Fever → in 3days Pain → in 7days Discharge → in 4days	+	-
3	K. S.	34	Endometritis	-	1.0	7	7	Fever → in 3days Pain → in 5days	+	-
4	N. S.	36	Endometritis	-	1.0	11	11	Pain → ± Lumbago → in 7days	±	-
5	T. S.	24	Metroendometritis	-	1.0	6	6	Fever → in 4days Pain → in 5days	+	-
6	E. Y.	28	Parametritis	<i>Staph. aureus</i> (#)	1.0	4	4	Pain → <i>S. aureus</i> → <i>Bacteroides</i>	±	-
7	T. A.	27	Mastitis Parametritis Pyelonephritis	<i>Milk, Staph. aureus</i> (+) <i>Discharge, E. coli</i> (-) <i>Urine, E. coli</i> (-)	1.0	6	6	Fever → Pain →	+	-
8	M. K.	27	Vulvitis	-	1.0	5	5	Pain → Ulcer → Discharge → Swelling →	+	-
9	M. M.	15	Vulvitis	<i>E. coli</i> (#)	1.0	11	11	Pain → Ulcer → Pathogenic organism → +	±	-
10	A. I.	42	Wound infection	<i>Pseudomonas</i> (-)	1.0	7	7	Discharge # → + Organism + → +	-	-
11	H. S.	26	Mastitis	<i>Strept. hemoly.</i> (#)	1.0	7	7	Fever → Pain →	+	-
12	S. S.	25	Mastitis	<i>Staph. aureus</i> (#)	1.0	9	9	Fever → Pain →	+	-
13	R. S.	24	Mastitis	<i>Staph. aureus</i> (#)	1.0	6	6	Fever → Pain →	+	-
14	S. O.	38	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (-)	1.0	3	3	Miction pain → in 3days Pollakisuria → Pyuria →	#	-
15	K. S.	33	Acute cystitis	<i>Staph. aureus</i> (#)	1.0	4	4	Miction pain → in 4days Pollakisuria → Pyuria →	+	-

Table 3 Clinical results (2)

Case No.	Name	Age	Diagnosis	Pathogenic organism Sensitivity (Disc:ABPC)	Dosis			Clinical finding	Clinical efficacy	Side effect
					Daily dose	Total days	Total doses			
16	Y. T.	23	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (#)	1.0	4	4	Pain → Pollakisuria → Pyuria → → in 4days	+	-
17	M. Y.	20	"	<i>E. coli</i> (#)	1.0	6	6	Pain → Pollakisuria → Pyuria → → in 6days	+	-
18	R. S.	24	"	<i>Strept. faecalis</i> (#)	1.0	6	6	Pain → Pollakisuria → Pyuria → → in 5days	+	-
19	M. H.	27	"	<i>E. coli</i> (#)	1.0	6	6	Pain → Pollakisuria → Pyuria → → in 5days	+	-
20	H. M.	58	"	<i>E. coli</i> (#)	1.0	7	7	Pain → Pollakisuria → Pyuria → → in 7days	+	-
21	H. N.	60	"	<i>Proteus vulgaris</i> (-)	1.0	10	10	Bacteriuria → Pyuria → → +	-	-
22	Y. T.	40	"	<i>Staph. aureus</i> (#)	1.0	3	3	Pain → Bacteriuria → → in 3days	#	-
23	T. N.	22	"	<i>E. coli</i> (#)	1.0	5	5	Pain → Bacteriuria → → in 6days	+	-
24	E. H.	27	"	<i>E. coli</i> (#) → <i>Klebsiella</i> (-)	1.0	12	12	Pain → Bacteriuria → Pyuria → → +	-	-
25	M. Y.	23	"	<i>Proteus vulgaris</i> (#) → <i>E. coli</i> (-)	1.0	6	6	Pain → Bacteriuria → Pyuria → → +	-	-
26	K. N.	27	"	<i>Strept. faecalis</i> (#)	1.0	4	4	Pain → Bacteriuria → Pyuria → → +	#	-
27	E. K.	33	"	<i>E. coli</i> (#)	1.0	4	4	Pain → Bacteriuria → Pyuria → → in 4days	#	-
28	S. T.	24	"	<i>E. coli</i> (-)	1.0	4	4	Pain → Bacteriuria → Pyuria → → +	-	-
29	F. H.	25	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (#)	1.0	9	9	Fever → Pain → Bacteriuria → → +	+	-
30	E. H.	27	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (#)	1.0	8	8	Fever → Pain → Bacteriuria → → +	+	-

Table 4 Clinical results classified by diagnosis

Diagnosis	Clinical efficacy					Total	Cure rate (%)
	Excellent	Good	Failed	Undecided			
Acute endometritis		4	1			5	80
Acute parametritis		1	1			2	50
Vulvitis		1	1			2	50
Mastitis		3				3	100
Wound infection			1			1	0
Acute pyelonephritis		2				2	100
Acute cystitis	4	7	4			15	73.4
Total	4	18	8			30	73.3

Table 5 Clinical results classified by isolated organisms

Diagnosis	Pathogenic organisms	Clinical efficacy					Total	Cure rate (%)
		Excellent	Good	Failed	Undecided			
Endometritis and Parametritis	<i>E. coli</i>		2				2	71
	<i>Staph. aureus</i>			1		1		
	negative		3	1			4	
Vulvitis	<i>E. coli</i>			1		1		50
	negative		1			1		
Wound infection	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			1		1		0
Mastitis	<i>Staph. aureus</i>		2			2		100
	<i>Strept. hemolyticus</i>		1			1		
Pyelonephritis	<i>E. coli</i>		2			2		100
Acute cystitis	<i>E. coli</i>	2	5	2		9		73.4
	<i>Staph. aureus</i>	1	1			2		
	<i>Strept. faecalis</i>	1	1			2		
	<i>Proteus vulgaris</i>			2		2		

2) 効果判定基準

効果判定には、検出菌の消長、自他覚症状の消長、検査成績の変化などから総合的に判定し、菌の消失しない

もの、自他覚症状の消失程度が著明でないものは無効、または不明とした。急性膀胱炎は UTI 研究会の薬効評価基準を参考とし、おおむねその基準に従い判定した。

3) 疾患別臨床効果 (Table 4)

子宮内膜炎では5例中有効4例、無効1例、有効率80%、子宮旁結合織炎2例中、有効1例、無効1例(50%)、急性外陰炎2例中、有効1例(50%)、急性乳腺炎3例は全例有効、術創感染1例は無効、急性腎盂腎炎2例全例有効、急性膀胱炎15例中、著効4例、有効7例、無効4例、有効率73.4%であった。総計すると著効4例、有効18例、無効8例となり、治癒率は73.3%であった。

4) 起炎菌別臨床効果 (Table 5)

Table 5 に示したように、子宮内膜炎および子宮旁結合織炎の7例のうち *E. coli* が2例から検出され、有効であり、ブ菌の1例は無効であった。残る4例は菌陰性であったが、有効3例、無効1例であった。急性外陰炎2例では1例から *E. coli* が検出されたが治療後も消失せず無効であり、他の1例は菌陰性であったが有効であった。術創感染の1例は *Pseudomonas* で無効であり、急性乳腺炎では、ブ菌が2例、溶連菌が1例に検出され全例有効、腎盂腎炎の2例は *E. coli* が検出され2例とも有効、急性膀胱炎15例からは *E. coli* が9例検出され

著効2例、有効5例、無効2例であり、ブ菌は2例から検出され著効1例、有効1例であり、*Strept. faecalis* の2例は著効1例、有効1例であり、*Proteus vulgaris* の2例は2例とも無効であった。

5) 起炎菌別細菌学的効果 (Table 6)

Staph. aureus 5株中4株は消失し、1株は菌交代して *Bacteroides* が検出された。*Strept. hemolyticus* の1株は消失、*Strept. faecalis* の2例も消失、*E. coli* 15株中12株は消失、1株は減少、不変1例、菌交代1例 (*Klebsiella*) であった。*Proteus vulgaris* の2例は不変1例、菌交代1例 (*E. coli*)、*Pseudomonas* の1株は不変であった。すなわち、消失は26株中19株、減少1株、不変3株、菌交代3株であった。

6) 疾患別細菌学的効果 (Table 7)

子宮内膜炎5例中細菌の検出された1例は菌が消失し、子宮旁結合織炎2例からは消失1例、菌交代1例、外陰炎2例は不変1例、不明1例、乳腺炎3例は全例消失、術創感染の1例は不変、腎盂腎炎の2例は消失、急性膀胱炎の15例では、11例が消失、1例が減少、1例が不変、菌交代が2例で臨床効果とよく一致した。

Table 6 Bacteriological response on isolated organism

Bacteriological response	Eliminated	Suppressed	Unchanged	Replaced	Not clear	Total
Organisms						
<i>Staph. aureus</i>	4			1		5
<i>Strept. hemolyticus</i>	1					1
<i>Strept. faecalis</i>	2					2
<i>E. coli</i>	12	1	1	1		15
<i>Proteus vulgaris</i>			1	1		2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			1			1

Table 7 Bacteriological response on diagnosis

Bacteriological response	Eliminated	Suppressed	Unchanged	Replaced	Not clear	Total
Diagnosis						
Acute endometritis	1				4	5
Acute parametritis	1			1		2
Vulvitis			1		1	2
Mastitis	3					3
Wound infection			1			1
Acute pyelonephritis	2					2
Acute cystitis	11	1	1	2		15
Total	18	1	3	3	5	30

7) 副作用 (Table 8)。

経口投与による副作用として極く軽い胃不快感を訴えた症例が数例あるが顕著なものはなく、副作用のため投与を中止した例もない。アレルギー症状は全く認めなかった。また、投与前後に血液、尿等を検査された症例では異常変化を認めなかった。

考 案

Bacampicillin の抗菌スペクトルは ABPC と同様であることは、理論的に当然のことであるが、実験的にも確認されている。すなわち、産婦人科領域における本剤の適応症は ABPC と同様である。近年の産婦人科領域における感染症は、グラム陰性桿菌によるものが60~70%を占め、ついでブドウ球菌によるものが10~20%を占める現状であることは多くの報告に認められており⁵⁾⁶⁾ このため、広域性のスペクトルを有し、殺菌的に作用し、吸収が良く、臓器集中性が良好で、副作用も少ないなどの性質を有する抗生物質が多く選択されているが、ABPC はいわゆる first choice として最も多く選択されている。かかる意味において、本剤の産婦人科領域における有用性は期待できるものと考えられる。

本剤の最大の特長は、吸収の良好性である。本剤は酸に安定でかつ脂溶性が高く、内服後、小腸よりエステル型のままよく吸収され、腸壁の esterase により加水分解されて ABPC となるのであるが、ABPC より血中濃度のピークが高く、またピーク値に達する時間が速いことである^{1)~3)} また、食事の摂取に影響され難いことも認められており、これらは臨床的に有意義なことと考えられる^{1)~4)}

この特徴が直ちに臨床的に有利な結果を導き出し得るかどうかが問題となるところであるが、本剤に関し文献上からは有意性が認められており、本邦における本剤の研究会の成績をまとめたシンポジウム報告でも認められた⁴⁾

今回のわれわれの産婦人科領域における感染症治療成績は総計で73%の有効率を認めた。これはシンポジウムにおける成績と相前後するもので、乳腺炎や子宮内膜炎、子宮旁結合織炎のような比較的治療し難い症例に対しても、50~100%の効果を認めることができたが、これは吸収の良好である特長が反映しているものと考えられる。

む す び

新しい合成ペニシリン、Bacampicillin (BAPC) について、産婦人科領域で検討を行い、以下の結果を得た。

Table 8 Laboratory findings

No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb		WBC	
	B	A	B	A	B	A
2	369	382	10.8	11.2	11,200	8,600
3	407	404	13.1	13.0	10,100	4,900
4	406	408	11.9	11.8	12,000	5,300
5	408	425	12.0	12.0	2,700	4,800
6	456	430	12.5	11.7	7,600	2,700
7	310	300	10.4	9.3	4,500	4,500
9	451	452	15.7	12.5	8,800	5,700
10	288	320	9.6	10.7	9,400	4,700
11	375	378	11.8	11.8	4,600	6,500
13	382	386	12.8	12.5	7,800	6,800
19	432	428	12.8	12.4	8,200	7,800
24	342	368	11.5	11.8	14,200	8,200
25	385	364	11.6	11.2	8,700	7,600
29	424	409	13.0	12.7	6,700	11,400
30	376	342	10.9	11.5	11,400	14,200

No.	S-GOT		S-GPT		Al-p		BUN		Cr	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
5	25	16	16	11	5.9	5.5	12.4	9.8	0.2	0.3
6	24	15	28	14	5.8	3.2	8.2	3.8	0.3	0.2
7	40	14	31	17	7.3	5.7	8.6	9.1	0.3	0.2
9	19	22	16	17	12.4	11.6	9.1	12.2	0.3	0.3
10	14	19	11	13	4.3	5.4	5.2	18.0	0.3	0.2
29	12	15	16	16						
30	8	16	6	21			8.1	7.1		

B : before, A : after

本剤投与後の臍帯血、羊水中への移行は概して良好であった。

産婦人科領域の感染症に対し、1日1,000mgの投与で、平均73.3%の有効率を認め、副作用はなかった。

以上の成績から、産婦人科的感染症に対する臨床価値を認めた。

文 献

- 1) BODIN, N.; B. EKSTROM, 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

- 2) SWAHN, A.: 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
- 5) 張南薫, 深田守克, 吉江正巳, 蔵方宏昌, 佐藤勲, 藤山武久, 岡井勝昭: 産婦人科領域における合成ペニシリン Amoxycillin にかんする研究. *Chemotherapy* 21: 1759~1766, 1973
- 6) 古谷博, 松田静治, 森操七郎, 丹野幹彦, 小林徹夫: Amoxycillin の産婦人科領域における臨床応用. *Chemotherapy* 21: 1752~1758, 1973

STUDIES OF BACAMPICILLIN IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NANKUN CHO and KATSUAKI KUNII

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

Clinical evaluation was made on bacampicillin, a new semisynthetic penicillin, in the field of obstetrics and gynecology.

Transfer of bacampicillin into umbilical cord blood and amniotic fluid after administration was generally good.

Clinical response was 73.3% at daily dose of 1,000mg and no side effect was observed.

Bacampicillin was considered valuable drug for the treatment of infections in the field of obstetrics and gynecology.