

産婦人科領域における Bacampicillin の臨床効果

水谷重康・八木秀満・藤本宏四・那須健治

関西労災病院産婦人科

(主任：篠原惟明部長)

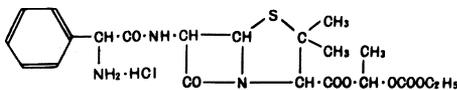
はじめに

感染症に対する治療は抗生物質の進歩によって大きな恩恵を被っていることは論をまたない。しかし、多種多様の抗生物質の出現は乱用の危惧、副作用、耐性菌の出現、真菌の発生も含めた菌交代などの課題をひき起こしている。今回 Astra 社で開発された、Ampicillin (以下 ABPC と略) のエステル型で胃腸管よりの吸収も速いといわれる Bacampicillin (以下 BAPC と略) の試用の機会を得たが、本邦では産婦人科領域の感染症に対する報告は未だ見られない。そこでわれわれは BAPC の感染症に対する臨床効果を検討し、2, 3 の知見をえたので報告する。

治 験 薬 剤

Astra 社で開発された BAPC は一般名 Bacampicillin hydrochloride といい、化学名は 1'-Etoxycarboxyethyl 6-(D- α -aminophenyl-acetamido) penicillanate hydrochloride であり、構造式は Fig. 1 のとおりである。

Fig. 1 Structure of Bacampicillin



BAPC は脂肪親和性化合物であり経口投与により ABPC より速く効果的に吸収され、速やかに加水分解されて ABPC に転換すると報告されている^{1)~3)}。今回使用した BAPC は1錠中 ABPC として 250mg (力価) を含有する白色錠である。

治験対象および使用方法

昭和53年2月より6月迄の間に関西労災病院産婦人科を訪れた外来・入院患者のうち感染症と診断され細菌検査の結果 ABPC に感受性を有する細菌を検出した症例 23例を対象にした。これら症例は婦人科関係8例、産科関係15例よりなる。使用方法は感染症と診断された症例に BAPC 1日1g (毎食後、就寝前の4分服) 宛7日間 (但し1例のみ14日間) 経口投与した。BAPC 投与前後に一般検血、検尿、肝機能検査、血液化学、細菌検査および感受性試験の諸検査を実施し、検温を指示し自他覚症状・副作用の追跡を行った。

効果判定基準

著効：

主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し治癒に至った場合、1週間後に著明改善を認めた場合、創部治癒した場合および細菌陰性化した場合。

有効：

主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し5日以内に消失した場合、1週間後再診時に消失を認め、その後治癒した場合。

やや有効：

A) 主要自他覚症状が1週後に改善の傾向を示し細菌検査でなお一部存在を認めるが、臨床的に改善が良好であると認められた場合。

B) 主要自他覚症状の改善傾向を示し、その後追加治療の必要もなく治癒したにも拘らず菌交代を認めた場合。無効：

主要自他覚症状が1週後も改善されない場合、菌交代を認めた場合でさらに治療 (他剤) の必要を認めた場合。

治 験 成 績

1. 全症例よりみた臨床効果

BAPC の治験対象例の成績は Table 1 のとおりであ

Table 1 Clinical effect of BAPC

No.	Name	Age	Body weight	Daily dose (g×day)	Diagnosis	Clinical response	Side effect	After treatment
1	H. K.	30	49	1g×7	Perimetritis Adnexitis	Fair	(-)	CEX 1g×7 Cure
2	J. F.	27	50	"	Intrauterine inflammation (post partum)	Excellent	(-)	Cure
3	A. M.	32	40.5	"	Parametritis (post op.) Stumpf infection	Poor	(-)	CEX 1g×7 Cure
4	Y. T.	36	39	1g×14	Perimetritis Adnexitis	Good	(+)	Cure
5	A. S.	43	49.5	1g×7	Parametritis (post op.)	Good	(-)	Cure
6	M. M.	24	54.5	"	Wound infection of episiotomy	Excellent	(-)	Cure
7	T. N.	35	52	"	Parametritis (post op.) Stumpf infection	Excellent	(-)	Cure
8	A. I.	42	54	"	Diabetes mellitus Parametritis (post op.)	Excellent	(-)	Cure
9	T. K.	35	51.5	"	Parametritis (post op.)	Good	(-)	Cure
10	M. S.	27	44.5	"	Adnexitis (post abortus)	Fair	(-)	CEX 1g×7 Cure
11	T. M.	25	52	"	Intrauterine inflammation (post partum)	Excellent	(-)	Cure
12	M. M.	28	54.5	"	Perimetritis (post abortus) Adnexitis	Excellent	(-)	Cure
13	T. H.	23	50.5	"	Intrauterine inflammation (post partum)	Excellent	(-)	Cure
14	Y. T.	24	59.5	"	Intrauterine inflammation Perimetritis (post partum)	Fair	(-)	CEX 1g×7 Cure
15	S. A.	23	47.5	"	Intrauterine inflammation (post partum)	Good	(-)	Cure
16	K. N.	24	62.5	"	Intrauterine inflammation (post partum)	Fair	(-)	Vaginal tablet Cure
17	N. T.	24	45	"	Intrauterine inflammation (post abortus)	Good	(-)	Cure
18	T. S.	27	55	"	Intrauterine inflammation (post partum)	Good	(-)	Methergin 6T×5 Cure
19	N. M.	31	49.5	"	Wound infection of episiotomy	Excellent	(-)	Cure
20	M. S.	26	46	"	Intrauterine inflammation (post abortus)	Fair	(-)	Methergin 6T×5 Cure
21	Y. K.	37	46	"	Intrauterine inflammation Perimetritis (post abortus)	Fair	(+)	Methergin 6T×5 Cure
22	M. M.	32	50.5	"	Endometritis	Fair	(-)	Vaginal tablet Cure
23	M. N.	25	53.5	"	Intrauterine inflammation (post partum)	Poor	(-)	CIPC 1g×7 Cure

る。23例の効果判定は著効8例、有効6例、やや有効7例、無効2例で、有効以上の有効率は60.9%で、やや有効例中 BAPC 1週間投与後他の抗生物質の投与を必要とせず治癒した4例を加えると23例中18例、78.3%と良好な成績を得た。

2. BAPC 投与前検出菌種と臨床効果

Table 2 に示すとおりで混合感染例4例を含めてグラ

ム陰性菌の感染例は23例中14例、60.9%を占めており、有効以上の有効率は14例中9例、64.3%であった。さらに前項同様やや有効3例中他の抗生物質の追加投与を必要とせず治癒した症例2例を加えるとその有効率は78.6%となり産婦人科領域の感染症で問題となるグラム陰性菌への有効性が認められた。

3. 検出菌と感受性試験成績

Table 2 Correlation of isolated organisms and clinical effects

	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Colonization
<i>E. coli</i>	7	3	3	1	0	0
<i>Prot. mirabilis</i>	2	0	1	0	1	1
<i>Bacillus sp.</i>	2	1	0	1	0	1
<i>Alcaligenes</i>	1	0	0	1	0	1
<i>S. epidermidis</i>	3	1	1	1	0	2
<i>Str. faecalis</i>	1	1	0	0	0	0
<i>a-Streptococcus</i>	3	0	1	2	0	2
<i>E. coli + Prot. mirabilis</i>	2	1	0	1	0	0
<i>S. epid. + Prot. mirabilis</i>	1	1	0	0	0	0
<i>E. coli + Str. faecalis + S. aureus</i>	1	0	0	0	1	0
Total (%)	23	8	6	7	2	7
		(60.9)				(30.4)
		(91.3)				

治験全症例の BAPC 投与前後の細菌検査および感受性試験の全成績は、Table 3 に示すとおりである。BAPC 投与後に細菌消失および創部治癒をみた症例は10例、43.5%で、菌交代例は7例、30.4%に認められた。投与後の細菌検査で細菌の検出されたものは13例で、うち12例が感受性試験でABPC (-)~(+)を示し、これは耐性菌の出現ないしは菌交代の一面を示唆しているとも考えられるが、新たな耐性菌の感染によるものかはさらに検討する必要がある。産婦人科領域の感染症は尿路感染症と異なり菌数の測定という指標もなく薬剤投与後菌の検出をみた場合でも臨床的所見によって効果判定するのが通常であり、今回の治験においても効果の判定にはこれら両者の総合判定によって決められたものである。

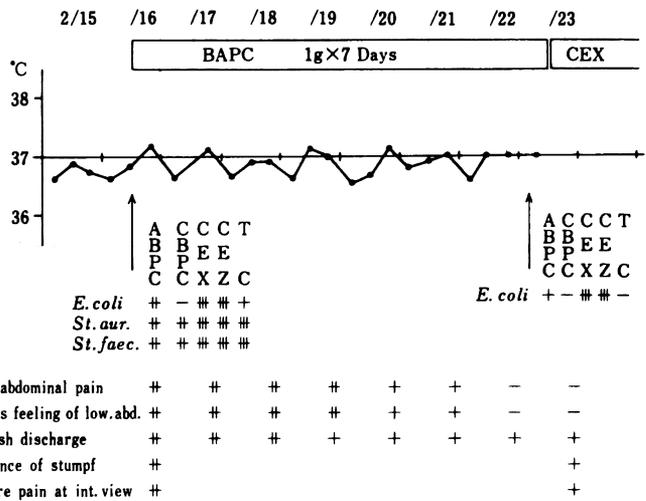
4. 臨床検査成績

全症例の BAPC 投与前後の臨床検査成績は Table 4 のとおりである。BAPC 投与によって特に異常な値を示した検査項目はなかった。

5. 副作用

症例4：BAPC 服用後3日目に軽度の食欲不振をきたしたが継続服用しうる程度で、この症例は14日間服用したが投与後も特に症状が増悪することもなく治癒した。

Fig. 2 Case No.3 32y.o. Parametritis (post op.)



症例21：BAPC 服用後4日目就寝前空腹時に1錠服用し5日目朝、口内苦味感があったので以後の就寝前服用は軽食を摂取した後とし症状の消失をみ、7日間支障なく服用終了し治癒をみた。

以上の2例の軽度の副作用以外は特に服用を中止するような、あるいは加療の必要のある様な副作用は認められなかった。

6. 無効例の検討

症例3：32才、主婦、体重40.5kg。Fig. 2 に概要を示す。昭和53年1月25日、癒着性子宮内臓症にて腹式単純

Table 3 Disc sensitivity of organisms before and after the treatment with BAPC

No.	Causative organism Before	A B P C	C B P C	C E X	C E Z	T C	N A	C L	G M	S B P C	A M P C	Causative organism After	A B P C	C B P C	C E X	C E Z	T C	N A	C L	G M	S B P C	A M P C	BAPC Clinical response		
1	<i>St. epid.</i>	#	#	#	#							<i>E. coli</i> <i>Eumycetes</i>	-	-	#	#								Fair	
2	<i>E. coli</i>	#	+	#	#		#	#	#			(-)												Excellent	
3	<i>E. coli</i> <i>St. aureus</i> <i>Str. faecalis</i>	# # #	- # #	# # #	# # #	+ # #	# # #	# # #	# # #			<i>E. coli</i>	+ -	- #	# #	# #	- #	# #	# #	# #					Poor
4	<i>E. coli</i>	#	#	#	#	-	#	#	#			(-)												Good	
5	<i>E. coli</i>	#	+	#	#		#	#	#			<i>E. coli</i>	-	-	#	#		#	#	#				Good	
6	<i>St. epid.</i>	+	#	#	#	#						Healing of wound												Excellent	
7	<i>E. coli</i>	#	+	#	#	-	#	#	#			(-)												Excellent	
8	<i>Str. faecalis</i>	#	#	-	+	+						(-)												Excellent	
9	<i>a-Str.</i>	#	#	-	+	-		-	+			(-)												Good	
10	<i>Alcaligenes</i>	#	#	-	+	+	#	+	-	#	-	<i>E. coli</i> <i>Eumycetes</i>	-	-	#	#	+	#	#	#	-	-		Fair	
11	<i>Prot. mirabilis</i> <i>E. coli</i>	# #	# #	# #	# #	# +	# #	- #	# #			(-)												Excellent	
12	<i>Bacillus sp.</i>	#	+	-	+			-	+		#	(-)												Excellent	
13	<i>E. coli</i>	#	+	#	#			-	+	#	#	(-)												Excellent	
14	<i>a-Str.</i>	#	#	#	#			-	+	#	#	<i>E. coli</i>	-	-	#	+	+	#	#	#	-	-		Fair	
15	<i>Prot. mirabilis</i>	#	#	#	#	+	#	-	#	#		<i>Prot. mirabilis</i>	+	+	+	+	+	+	-	+	+			Good	
16	<i>E. coli</i> <i>Prot. mirabilis</i>	# #	# #	# #	# #	+	+		+	#	#	<i>E. coli</i>	-	-	#	#	-	#		#	-			Fair	
17	<i>St. epid.</i>	#	#	#	#	#				#	#	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	+	-	#	#	#	#	-	-		Good	
18	<i>E. coli</i>	#	#	#	#		#	#	#	#	#	<i>E. coli</i>	-	-	#	+		#	#	#	-	#		Good	
19	<i>St. epid.</i> <i>Prot. mirabilis</i>	# #	# #	# #	# #	+	+	-	#	#	#	Healing of wound												Excellent	
20	<i>E. coli</i>	#	#	-	+	+	#	#	#	+	-	<i>E. coli</i>	-	+	-	+	+	#	#	#	+	-		Fair	
21	<i>a-Str.</i>	#	+	-	+	+		-	+	+	#	<i>E. coli</i>	-	-	#	#	+	#	#	#	-	-		Fair	
22	<i>Bacillus sp.</i>	#	#	#	#	#		-	#	#	#	<i>E. coli</i>	-	-	#	#	+	#	#	#	-	-		Fair	
23	<i>Prot. mirabilis</i>	#	#	#	#	+	#	-	#	#	#	<i>St. epid.</i>	#	#	+	#	#				#	#		Poor	

性子宮全剝術および両側付属器切除術を施行。術後感染予防にゼオベン 10 g/日×7日間の投与を行ったが、術後7日目迄微熱持続。8日目よりポンタール 6cap/日×10日間投薬、9日目38.6℃発熱するも解熱し2月11日特

に訴えもなく退院。2月15日頃より下腹部緊満感、下腹部痛を訴え2月16日入院。術後骨盤結合織炎の診断のもとに諸検査の上 BAPC 7日間投与。投与後上記症状は改善し、他覚的に臍断端抵抗・内診時圧痛・血性膿性帯

Table 4 Laboratory findings before and after the treatment with BAPC

	R.B.C. $\times 10^4$		Hb g/dl		W.B.C. $\times 10^3$		Platelets $\times 10^4$		S-GOT K.U.		S-GPT K.U.		Al-p B.U.		TB mg/dl		BUN mg/dl		S-Creatinine mg/dl		U. Prot. mg/dl		U. Urob. mg/dl	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1	452	475	13.1	13.5	70	81	37.2	38.6	19	30	17	35	7.2	7.8	0.5	1.0	11	9	0.8	0.8	-	-	$\pm 5 \downarrow$	N
2	378	446	10.9	12.7	105	61	17.6	22.6	10	25	10	12	11.0	11.4	0.4	0.5	11	19	0.9	0.7	$\pm 5 \downarrow$	± 10	N	N
3	405	405	12.0	11.4	50	58	38.1	36.4	15	18	5	9	6.2	7.3	0.8	0.5	13	16	1.0	0.7	-	-	N	N
4	465	435	14.0	13.2	95	58	24.8	20.6	33	30	21	21	10.4	9.5	0.8	0.7	12	14	0.6	0.7	-	-	N	N
5	435	456	12.4	12.7	92	89	37.2	37.6	14	16	5	11	7.2	7.1	0.7	0.7	12	15	0.9	0.7	-	-	N	N
6	391	425	10.9	12.1	118	66	24.2	45.0	15	16	10	6	11.5	10.5	0.6	0.4	12	15	0.8	1.0	-	-	N	N
7	348	385	10.5	11.2	64	80	29.4	27.8	27	38	15	26	7.3	7.9	0.7	0.9	9	8	0.9	0.6	-	-	N	N
8	440	437	13.1	13.2	95	68	37.0	33.6	16	23	12	23	6.5	7.6	0.6	0.7	6	10	0.9	0.8	-	-	N	N
9	419	422	12.3	12.2	87	67	28.4	26.0	18	18	7	12	6.8	7.4	0.9	0.7	8	5	0.8	0.6	-	-	N	N
10	418	399	14.1	13.1	61	56	39.8	22.6	31	29	34	32	4.8	4.7	0.6	0.4	9	10	0.7	0.6	-	-	N	N
11	491	512	12.2	12.6	99	95	50.4	58.4	9	13	7	8	8.7	10.7	0.5	0.6	13	15	0.8	0.7	-	-	N	N
12	412	459	10.5	11.1	71	73	25.0	34.5	11	10	6	6	6.9	6.8	0.5	0.6	6	9	0.6	0.7	-	-	N	N
13	403	412	11.5	11.3	96	87	22.6	24.2	12	16	10	12	8.5	7.6	0.6	0.5	8	9	0.7	1.0	-	-	N	N
14	372	403	10.7	10.8	96	84	30.0	26.2	17	14	7	6	10.1	9.5	0.7	0.6	13	13	0.9	0.8	± 5	-	N	N
15	403	455	12.7	13.8	105	81	26.5	25.6	15	20	10	14	12.1	11.9	0.4	0.5	15	15	0.6	0.7	-	-	N	N
16	459	473	13.4	13.7	101	84	21.6	27.0	7	11	6	6	9.8	9.9	0.9	0.6	14	22	0.5	0.9	-	-	N	N
17	425	443	12.6	13.8	92	71	26.8	32.3	10	11	6	9	10.2	6.7	0.6	0.6	10	9	0.7	0.8	-	-	N	N
18	385	427	12.2	13.0	93	85	22.0	28.4	23	30	13	35	12.7	11.5	0.6	0.6	12	10	1.1	0.4	-	-	N	N
19	443	426	13.6	12.8	99	63	33.6	28.7	12	10	10	13	8.9	7.6	0.8	0.6	9	8	0.5	0.6	-	-	N	N
20	398	446	12.2	13.2	88	55	19.0	26.0	21	11	12	9	7.6	7.1	1.3	0.7	8	10	0.5	0.7	$\pm 5 \downarrow$	$\pm 5 \downarrow$	± 20	N
21	413	387	12.8	11.8	95	63	19.2	19.4	19	13	11	11	5.9	6.7	1.1	0.6	13	13	0.8	1.0	-	-	N	N
22	411	402	12.6	12.6	93	75	28.2	27.8	21	19	6	8	5.6	6.3	0.5	0.9	16	16	0.8	0.5	-	-	N	N
23	442	423	11.9	11.4	111	54	53.4	29.8	45	10	30	12	8.7	8.6	0.6	0.7	13	12	0.7	0.9	-	-	N	N

下も減少したがなお存在するため投与前の細菌検査、感受性試験の結果から CEX 剤 1g/日×7日間投与し治療した。この症例は BAPC の投与によって臨床的にも症状の改善は認められ細菌学的に投与前3種混合感染であ

ったものが投与後は *E. coli* 単一感染となり膿性帯下は明らかに減少し有効に作用しているが、感受性試験よりみてやはり3種の細菌に感受性を示すセファロsporin系薬剤が有効な薬剤であったと考えられる。

症例23：25才，主婦，体重53.5kg。昭和53年4月16日経期的に正常分娩。産褥6日目に母子共無事に退院。4月26日より下腹部痛，発熱，帯下増量を訴えて4月28日入院。産褥期子宮腔内感染症の診断のもとにBAPC 1g×7日投与。投与後3日目より解熱し，下腹部痛，膿性帯下は軽度減少するも服用後もなお持続するため，授乳期にあることを考慮し引き続きゼオベンU投与に切換え治癒した症例である。細菌検査にて菌交代が認められ産褥期悪露の持続する時期での感染症の治療・陰部を清潔にすることの徹底の困難性を痛感した。

考 按

Astra社で開発されたBAPCは，ABPCのエステルで胃腸管よりの吸収はABPCより速く，速やかに加水分解されABPCに転換するとBODIN¹⁾，ROZENCWEIG²⁾，SWAHN³⁾等は報告している。副作用や生体内臓器への影響も少ない薬剤であれば日常の診療で感染症に対する一次選択薬としての意義は大きい。産婦人科における感染症は性器の生理学的解剖学的位置よりして血行性あるいはリンパ行性よりむしろ上行性に起因することが多く，分娩後，術後の感染予防には特に留意するところである。今回産婦人科領域の感染症にBAPCを使用し有効以上の有効率は60.9%，BAPC投与後他の抗生物質の追加治療の必要もなく治癒した症例を加えると78.3%と良好な成績がえられ，投与前の検出菌種のうちグラム陰性菌感染例は60.9%を占め，グラム陰性菌に対するBAPCの有効率は，BAPC投与のみで治癒した症例では78.6%と好成績がえられた。このことはグラム陰性桿菌の感染機会の多い産婦人科領域の感染症に対してより有意義な結果であり今後治療効果を期待しうる薬剤であると考えられる。BAPC投与前後の細菌検査および感受性試験の成績からは投与後検出された症例13例中12例の検出菌が感受性試験でABPC(－)ないし(＋)を示した。当科では術後感染予防にゼオベン，ケフリンを，分娩および流産後のそれにはピプラマイシンを使用している。したがって院内感染例では禁用しているCBPC，DOXYの感受性例がしばしば認められるために，細菌検査を施行せずBAPCを使用した場合にはBAPCの無効な場合も存在することが考えられるので，一次選択薬としてBAPCを投与する場合には投与前後の細菌検査を反覆施行し，臨床症状の改善傾向を十分把握し時期を失せず他剤への切換えを考慮すべきことへの示唆でもあろうか，さらに症例を加えて検討したい。産婦人科領域での感染症の起原因菌の証明は必ずしも容易なものではない。しかし骨盤内臓器の感染症のうち今回の治験例のような術後および

産褥期の感染症では腔内分泌物の細菌検査は必須である。しかし治療後の腔内細菌検査ではたとえ細菌の存在を証明しても感染症は治癒経過をたどっている場合がしばしば存在する。それ故に今回の治験判定に対する如く臨床症状と細菌検出とを十分検討した上で以後の治療方針を考へることが肝要であろう。BAPC投与前後に施行した諸検査成績では特に異常値は認められず，症例No.16はさらに2週後來院時血液化学検査でBUN 17mg/dl，クレアチニン 0.9mg/dlと正常値を示し，特に異常は認められなかった。2例の軽度の食欲不振，口内苦味感を認めた以外副作用もみられなかった。以上のことから術後回復期にある患者のみならず特に産褥期の授乳時期にある症例に対する投与の安全性が確保され，臨床面で十分価値のある薬剤であると考えられる。

結 論

産婦人科領域では本邦でいまだ報告のみられないBAPCの感染症に対する治療効果を検討し次の結果を得た。

1. 対象23例中有効以上の有効率は60.9%で，BAPC投与後他の抗生物質を使用することなく治癒した症例を加えると有効率は78.3%であった。
2. BAPC投与前の検出菌種のうちグラム陰性菌感染例は60.9%を占め，BAPCの有効率は78.6%と良好な成績をえた。
3. 投与前後の細菌検査および感受性試験の成績からは，BAPC投与後細菌消失および創部治癒をみた症例は43.5%で，菌交代は30.4%に認められ，投与後の検出菌は13例中12例がABPCに対する感受性は(－)ないし(＋)を示した。
4. 投与前後の臨床検査成績からは特に異常な値を示した症例は認められなかった。
5. 2例に軽度の食欲不振または口内苦味感を認めたが，投与中止ないし加療の必要のある副作用は1例も認められなかった。

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) 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 ³⁵S-labelled ampicillin esters. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 9:299~306, 1976

CLINICAL STUDY OF BACAMPICILLIN IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SHIGEYASU MIZUTANI, HIDEMITSU YAGI, HIROSHI FUJIMOTO and KENJI NASU

Department of Obstetrics and Gynecology, Kansai Rosai Hospital

We treated 23 cases of infection in the field of obstetrics and gynecology by bacampicillin and its clinical efficacy was 60.9%.

In this study, 60.9% of infection was caused by gram negative bacteria. Clinical efficacy of bacampicillin in GNB was 78.6%.

In 43.5% of cases, bacteria disappeared or lesion healed after the therapy. Colonization was found in 30.4%. One anorexia and one bitterness in the mouth was complained, but no abnormality was found in the laboratory examinations.