

## 産婦人科領域における Bacampicillin の臨床応用

杉山陽子・山路邦彦

近畿母児感染症センター

青河寛次

社会保険神戸中央病院産婦人科

## はじめに

Bacampicillin (以下 BAPC) は、1'-Ethoxycarbonyloxyethyl 6-(D- $\alpha$ -aminophenylacetamido)penicillinate でスウェーデン・アストラ社により開発された Ampicillin (以下 ABPC) のエステル化合物である。BAPC は酸に安定で、脂溶性が高く、本剤を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て ABPC となる。従って生体内では ABPC として作用することから、抗菌力は ABPC と変りない。しかし BAPC は脂溶性の高いエステル型で良く吸収されるため、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いわれている<sup>1)~3)</sup>。

今回我々は産婦人科領域における BAPC の体内移行並びに臨床成績を検討したので報告する。

## 体内移行

BAPC 経口投与時の胎児側移行並びに乳汁内濃度を、妊産婦10例につき追求した。BAPC 測定法は、*B. subtilis* ATCC 6633 を被検菌とする薄層 cup 法を用いた。BAPC は、空腹時1回500mg (ABPC 力価) を内服した。

## a) 胎児側移行

分娩第1~2期婦人6例につき測定した。本剤の臍帯血濃度は早期から比較的高く、1時間値は母体血の $\frac{1}{2}$ 前後に相当し、2時間以降には $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ 前後に達した。4、5時間ごろの羊水内濃度も臍帯血に近い値をみとめる例があった (Table 1)。

## b) 乳汁内移行

産褥第7~13日の乳汁分泌の良い褥婦4例につき測定した。投与2時間以降に検出可能な例があり、2~4時

Table 1 Faetal levels after single oral administration of BAPC 500mg dose

Age	Body weight (kg)	Labour	Hours after administration	Drug concentration ( $\mu$ g/ml)		
				Maternal blood	Umbilical blood	Amniotic fluid
28	63	10 month pregnancy	0'47'	3.8	0.8	
24	59	Prolonged labour	1'25'	5.3	1.9	
25	67	10 month pregnancy	2'50'	2.7	1.3	
27	56	"	4'20'	1.8	1.1	0.9
25	71	"	4'35'	2.1	1.6	0.8
26	58	"	4'40'	2.3	1.5	

Table 2 Milk levels after single oral administration of BAPC 500mg dose

Age	Days post puerperium	Drug concentration ( $\mu$ g/ml)							
		~1h~		~2h~		~3h~		~4h~	
		Maternal blood	Milk	Maternal blood	Milk	Maternal blood	Milk	Maternal blood	Milk
25	8	8.1	trace	6.5	0.3			1.3	0.5
29	13	6.9	trace			2.3	0.6		
32	12			5.4	trace	3.8	trace	0.9	0.4
22	7			7.3	trace			1.4	trace

Table 3 Clinical effects of BAPC in gynecological-obstetrical fields

No.	Case			Diagnosis	Isolated organisms		BAPC (Single dose× Times×Days)	Clinical effect	Side effect	Remarks
	Age	Sex	B. W. (kg)		Species	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
1	81	F	52	1) Focal infection of cervical cancer stage IV 2) Chronic urinary infection	Pus ( <i>Bacteroides</i> <i>E. coli</i> ) Urine: <i>E. coli</i>	100 >100 100	500mg×4×5	Poor	-	CXM effective
2	32	F	46	1) Metroendometritis 2) Tumour of right adnexa			250mg×4×5	Poor	-	SBPC effective
3	26	F	53	1) 10 month pregnancy, Prolonged labour, Early rupture of bag, Intrauterine infection 2) Adherence of placenta	Amniotic fluid: <i>E. coli</i>	25	500mg×4×7	Excellent	-	
4	25	F	44	1) Primary sterility 2) Acute adnexitis			250mg×4×5	Poor	-	CXM effective
5	55	F	57	1) Chronic cystitis 2) Climacteric disturbance, Vagino-cervicitis	Urine: <i>E. coli</i>	6.25	250mg×4×7	Good	-	
6	36	F	56	Vulvoabscess	Pus ( <i>Peptostreptococcus</i> <i>E. coli</i> )	50 25	250mg×4×4	Poor	-	TP effective
7	24	F	48	Acute puerperal mastitis			250mg×4×4	Poor	-	CXM effective
8	28	F	67	1) 10 month pregnancy 2) Early rupture of bag			250mg×4×3	Useful	Anorexia	
9	24	F	56	1) 10 month pregnancy 2) Early rupture of bag, Cervical injury			250mg×4×3	Useful	-	
10	28	F	63	1) 10 month pregnancy 2) Early rupture of bag, Prolonged labour, Gestational toxicosis			250mg×4×3	Useful	-	
11	32	F	58	1) 10 month pregnancy 2) Early rupture of bag			250mg×4×3	Useful	-	
12	28	F	57	Injury of vagina and perineum			250mg×4×3	Useful	-	
13	24	F	54	Injury of vagina and perineum			250mg×4×3	Useful	-	

間値は0.3~0.6  $\mu\text{g/ml}$  だった (Table 2)。

### 臨床成績

婦人骨盤内感染4例, 尿路感染, 外生殖器感染, 乳房感染各1例の計7例に対し, 治療の目的で BAPC 1.0~2.0g (ABPC 力価として) × 4~7日間経口投与した。一方, 産科感染の初期ないしその可能性の高い6例に対し, 感染予防の目的で本剤 1.0g × 3日間投与した (Table 3)。

#### a) 婦人骨盤内感染における効果

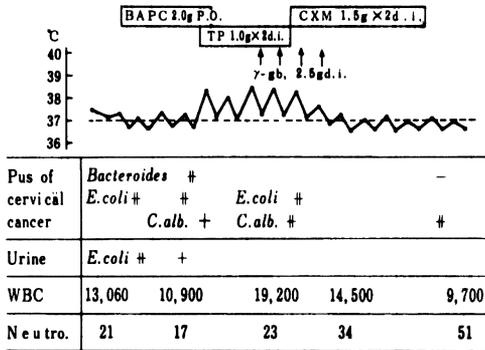
子宮頸癌末期の高齢婦人で, 屢々発熱をくりかえしている case 1 (Fig. 1) は, 1週間前から微熱がつづき,

膿性腐敗性帯下と混濁尿を来した。病巣周辺部の膿性内容からは, 多数の *Bacteroides* (MIC: 100  $\mu\text{g/ml}$ ) と *E. coli* (>100  $\mu\text{g/ml}$ ) を, 細菌尿は *E. coli* (100  $\mu\text{g/ml}$ ) を分離した。これら耐性株に対し, BAPC 2g ずつ内服したが尿中菌数の減少を来したものの消失に至らず, 却って, 38°C発熱を来したので, 5日間で中断した。

約20日前から下腹痛, 発熱を来し, 内科から転医した子宮筋層内膜炎 (case 2) は, BAPC 1.0g 内服にもかかわらず好転しないため, 入院の上 SBPC 多量投与に変更した (Fig. 2)。

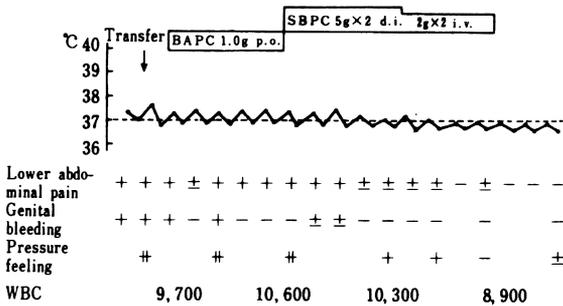
妊娠10ヶ月, 遷延分娩, 前期破水により子宮内感染が推定される case 3 (Fig. 3) では, 羊水から *E. coli*

Fig. 1 Case 1, 81y, F, 52kg  
Focal infection of cervical cancer stage IV, Chronic urinary infection



	BAPC	TP	CXM
<i>Bacteroides</i>	100	12.5	
<i>E. coli</i>	>100	100	1.56
<i>E. coli</i>	100	25	

Fig. 2 Case 2, 32y, F, 46kg  
Metroendometritis, Tumour of right adnexa



(MIC: 25 µg/ml)を分離している。又、分娩第3期には癒着胎盤に用手剝離術を行なったが、BAPC 2.0g 内服で38.1°Cの発熱も好転している。

H. S. G. 後の誘発感染と考えられる急性子宮付属器炎 (case 4) は、37.5°C 前後の微熱が11日來つづいていたが、BAPC 1.0g × 5日間投与で奏効せず、他剤に変更した (Fig. 4)。

b) 尿路感染における効果

更年期障害のため多彩な不定愁訴に富む慢性膀胱炎 (case 5) に対し、BAPC 1.0g × 7日間経口投与した。細菌尿 (*E. coli*: 6.25 µg/ml)、膿尿も急速に消退し、残尿感などもなくなった (Fig. 5)。

c) 外生殖器感染における効果

4日前から外陰に痛性腫脹があり、2 × 1.5cm 大の発赤をみとめた case 6 (Fig. 6) では、膿瘍穿刺で

Fig. 3 Case 3, 26y, F, 53kg  
Prolonged labour, Early rupture of bag (Intrauterine infection) Adherence of placenta

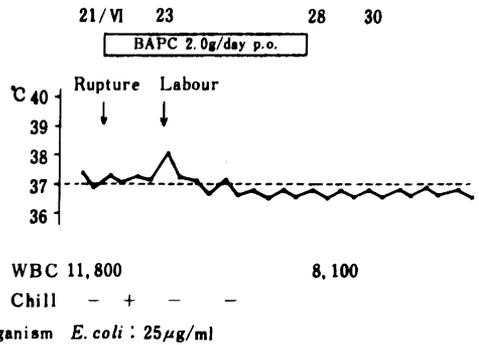
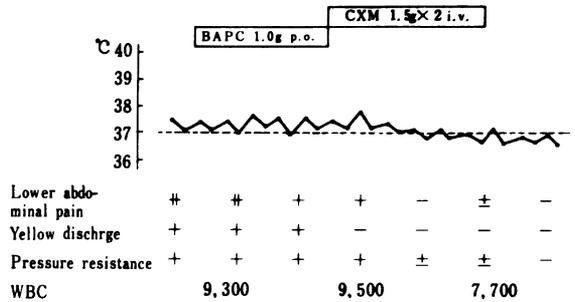


Fig. 4 Case 4, 25y, F, 44kg  
Acute adnexitis, Primary sterility



*Peptostreptococcus* (MIC: 50 µg/ml), *E. coli* (25 µg/ml)をえた。BAPC 1.0g × 4日間投与にもかかわらず、局所々見の増悪を来たしたが、本例では MIC からみて1日 2g 投与すべきだったと推定される。

d) 乳房感染における効果

3日前から右乳房の自発痛と軽度の発赤腫脹を示した case 7 (Fig. 7) に、BAPC 1.0g × 4日間投与したが、局所症状が進捗したため他剤に変更した。乳腺炎の起炎菌はブドウ球菌が90%以上であるから、BAPC を用いるとすれば、2g ずつ投与すべき例であった。

e) 産科感染の Chemoprophylaxis

分娩時早期破水を来たした case 8~11 及び産後陰裂傷多開創で、壊死膿性部を切除再縫合した case 12, 13 に対し、BAPC 1.0g ずつ3日間投与した。遷延分娩、頸管裂傷、発熱 (37.9°C) を来たした例を含んだこれら早期破水例には、BAPC による Chemoprophylaxis が全例有用だった。又、再縫合例でも、抜糸後全例よく創面治癒をみとめた (Fig. 8, 9, 10)。

Fig. 5 Case 5, 55y, F, 57kg  
Climacteric disturbance, Chronic cystitis, Vagino-cervicitis

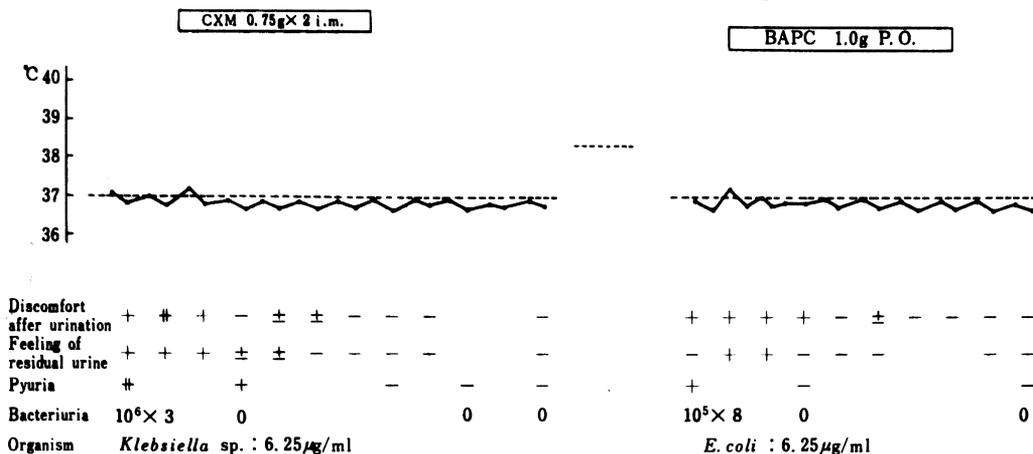
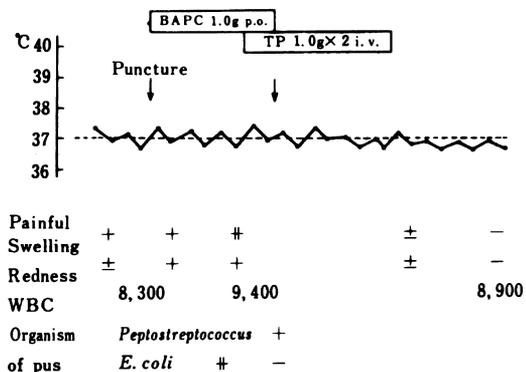
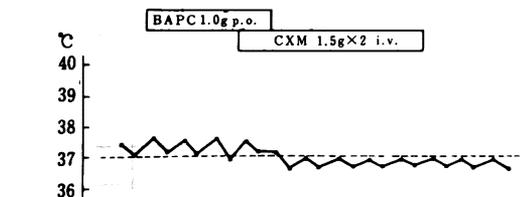


Fig. 6 Case 6, 36y, F, 56kg Vulvoabscess



	BAPC	TP
<i>Peptostreptococcus</i>	50	0.4
<i>E. coli</i>	25	6.25

Fig. 7 Case 7, 24y, F, 48kg Puerperal mastitis



Redness	±	±	±	+	+	±	±	±	-	-	-
Swelling	±	±	+	+	+	±	±	-	-	-	-
Pain	+	+	+	#	#	+	-	±	±	-	-
WBC	6,500	9,400									7,300

Fig. 8 Case 9, 24y, F, 56kg  
10month pregnancy, Early rupture of bag, Cervical injury

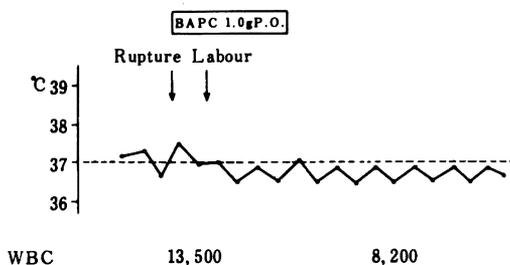
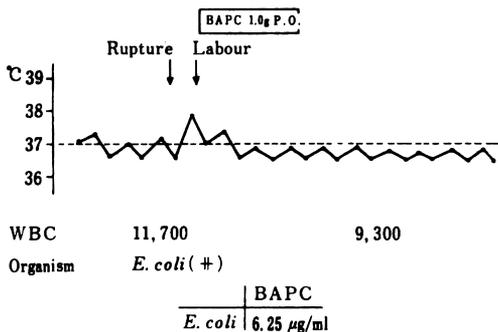


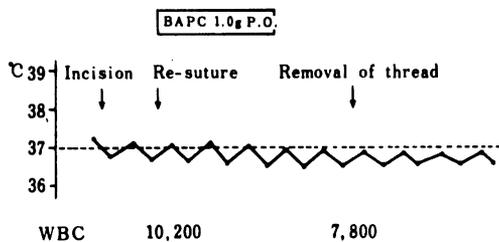
Fig. 9 Case 11, 32y, F, 58kg  
10month pregnancy, Early rupture of bag



f) 副作用

BAPCを投与した13例のうち、本剤1.0gずつ3日間内服のcase 8だけが食思不振を来たしたが、投与終了翌々日には回復した。もちろん、これ以外の症例では胃

Fig. 10 Case 12, 28y, F, 59kg  
Injury of vagina and perineum



腸症状もなく、又、全例ともアレルギー反応を含む他の副作用をも惹起しなかった。

BAPC 投与時における臨床検査成績では、赤血球数が 385 万 → 324 万/mm<sup>3</sup> (case 3), 白血球数が 6,500 → 9,400/mm<sup>3</sup> (case 7) が正常値 → 異常値例であるが、前者は周産期における変動、後者は炎症反応による

増加と解せられる。それ以外に、血液・腎・肝機能などには変化なく、又、クームス反応も正常だったので、BAPC 投与による臨床検査成績の有意な影響はないと推定される (Table 4)。

#### g) 小括

産婦人科感染 7 例のうち、早期破水 → 子宮内感染や尿路感染のように、BAPC 1.0~2.0g/day 投与により急速確かな効果をえた症例がある。この半面、子宮頸癌末期や子宮筋層内膜炎例などの重症例には無効であり、これは本剤の内服療法としての限界を示すものと理解される。又、その起炎菌の感受性の動向から考えて、外陰膿瘍や乳腺炎のように 2.0g/day の必要だった例もあり高血中濃度性と投与量との相関を示唆する興味ある症例である。

産科領域における Chemoprophylaxis は、1.0g × 3 日間内服で全例有用だった。

臨床例における安全性は、アレルギー反応・クームステストを含め、特記すべき異常を経験しなかった。

Table 4 Laboratory examination after BAPC therapy

	No. of cases examined	Before→After					Unknown
		Normal→Normal	Normal→Abnormal	Abnormal→Normal	Abnormal→Abnormal		
					Unchanged ~ Improved	Aggregated	
RBC	12	8	1		3		
Ht	12	9			3		
Hb	12	9			3		
WBC	12	8	1	3			
Platelet	12	12					
Eosinocyte	6	5		1			
S-GOT	6	5			1		
S-GPT	6	6					
Al-p	6	4			2		
Serum bilirubin	6	6					
LDH	6	6					
BUN	6	5			1		
Serum creatinine	6	5			1		
Proteinuria	10	5		3	2		
Glocosuria	10	9			1		
Urobilinogenuria	10	10					
Sediment	10	7		1	2		
Direct Coomb's test	12	12					
Indirect Coomb's test	12	12					

## む す び

## 文 献

抗生物質 Bacampicillin の産婦人科領域における臨床評価を行ない、次の所見をえた。

1. 本剤の胎児側移行は比較的良好であり、500mg 1 回内服 2～3 時間後の臍帯血濃度は母体血の  $\frac{1}{2}$ ～ $\frac{2}{3}$  程度である一方、乳汁内移行は 2 時間以降検出できた。

2. 産婦人科感染 7 例に対し本例 1.0～2.0g/day 4～7 日間経口投与したところ、早期破水後子宮内感染例などに適確な効果を得た、しかし子宮頸癌末期など重症例には無効であり、本剤は中等度～軽症感染を主な対象とすべきである。

3. 早期破水など感染発生の危険性の大きい産科領域 6 症例に対し、BAPC 1.0g × 3 日間投与し、全例に有用だった。

4. 臨床投与 13 例には、重篤な副作用はなく、又、Coombs test を含む諸種臨床検査成績は、薬剤投与に起因する変動をみとめなかった。

- 1) 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 & Chemoth.* 8:518～525, 1975
- 2) SWAHN, A.: 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. Pharm. Ther.* 19:592～597, 1976

## CLINICAL STUDIES OF BACAMPICILLIN IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

YOKO SUGIYAMA and KUNIIHIKO YAMAJI

Kinki Mother and Children's Infectious Diseases Center

KANJI SEIGA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe Health Insurance Central Hospital

Clinical evaluation was carried out on bacampicillin (BAPC) in the field of obstetrics and gynecology.

- 1) Umbilical blood level of ABPC 2~3 hours after BAPC 500mg administration was  $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$  as high as that of maternal blood. Milk levels was detected 2 hours after administration.
- 2) We administered BAPC at a daily dose of 1.0~2.0g for 4~7 days to 7 cases of gynecological infections. Excellent result was obtained in the case of intrauterine infection after early rupture of bag, but poor in the case of final stage of cervical cancer.
- 3) We also administered BAPC at a daily dose of 1.0g for 3 days to 6 cases that may catch infections easily and useful result was obtained in all cases.
- 4) No side effect or no abnormality in laboratory examinations including Coomb's test was observed in 13 cases.