

Pivampicillin に関する基礎的・臨床的研究

松本 慶藏・木村 久男・西岡 きよ
宇塚 良夫・野口 行雄

東北大学医学部第一内科学教室

前田 敏行

光ヶ丘スベルマン病院内科

鈴木 隆一郎

気仙沼公立総合病院内科

横山 紘一

山形県立中央病院内科

緒 言

1943年に Penicillin G が臨床的に実用化されて以来、経口剤の開発、作用域の拡大、耐性菌対策を目的として各種の新抗生剤及び誘導体が合成され、ほぼ初期の目的は満足されたものといえよう。1961年に発表された Ampicillin (以下 ABPC と略記) は、作用域をグラム陰性桿菌領域にまで拡大し、酸に安定で経口投与が可能などの長所により、現在広く使用されている。しかしながら、この ABPC も溶解度・極性などのゆえに消化管よりの吸収は完全でなく、経口投与による有効吸収量は、非経口投与に比し劣る。この分子中の極性基を被覆して消化管よりの吸収を改善する目的で各種構造が検討され、Pivampicillin (Pivaloyloxymethyl D- α -aminobenzylpenicillinate) が登場した。

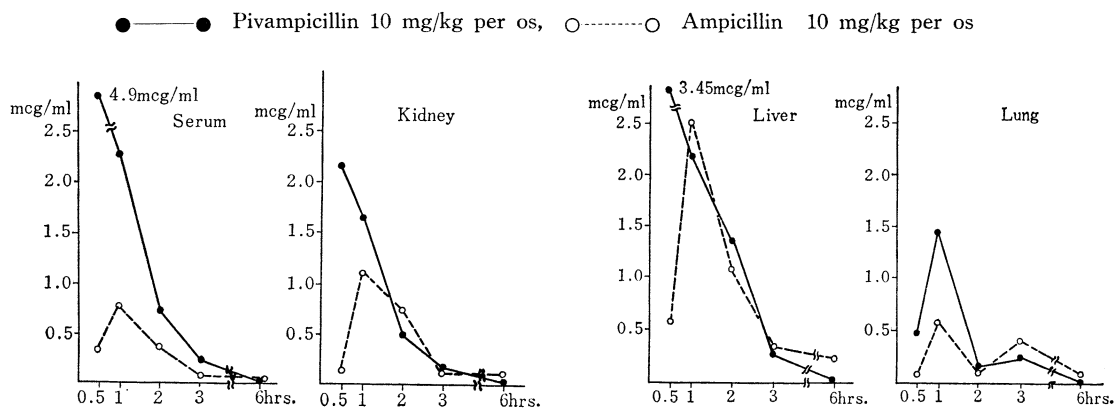
Fig. 1 Tissue distribution of ampicillin

本剤はそのままの形態では抗菌力がなく、消化管より吸収された後、管壁の nonspecific esterase により加水分解され、ABPC を生じるというユニークな機作により吸収の増大を可能としたものである。今回私どもは、基礎的実験並びに臨床治験により Pivampicillin の臨床応用に関し検討を行なったのでその成績を報告する。

A) 基礎的検討

1) 経口投与による臓器内濃度

実験方法：体重 100g の Wister 系ラットを用い、食止めとして Pivampicillin 10mg/kg を経口投与した後、経時的に屠殺、各臓器を摘出し、各測定値当り 2匹を一群としてプールした。血液は、凝固後血清を分離して検体とし、肺・肝・腎については、2倍量の pH 7.2 磷酸緩衝液を加えて、Waring Blender にて氷冷しつつホモジネートとし、遠心せずにそのまま検体とした。濃度測



定のための標準曲線は、ABPCのpH7.2 磷酸緩衝液希釈系列により作成した。検定菌は *Bacillus subtilis* PCI 219 株を用い、Trypto-Soy 寒天 (栄研) pH 7.0 を用いた薄層カップ法により濃度を測定した。

同じ系にて ABPC 10mg/kg 経口投与時の臓器内濃度も同時に測定し、両薬剤間の比較を行なった。

成績 (Fig. 1) ABPC では、すべて投与1時間後にピークがあるのに対し、Pivampicillin では、肺を除きすべて30分に最大値があり、それらの値は、ABPCのピーク値に対して1.4倍から6.4倍の値を示している。すなわち、血清では ABPC の 0.76mcg/ml に対し 4.9mcg/ml、腎では、ABPC 1.11 mcg/ml に対し 3.5 mcg/ml である。肺では、ABPC、Pivampicillin ともに1時間に最大

値があり、ABPC 0.59mcg/ml に対し Pivampicillin 1.44 mcg/ml であった。1時間以後の各臓器よりの消失は、ABPC、Pivampicillin ともにほぼ同じ経過を示し、投与6時間後には両者ともに微量もしくは検出不能になるが、Pivampicillin では、すべて検出不能にまで減少しているのに対し、ABPC では肺で 0.09mcg/ml、肝で 0.22 mcg/ml、腎で 0.11mcg/ml 検出され、Pivampicillin の方が若干消失が早い。

B) 臨床的検討

1) 本剤の臨床応用23症例の成績を一括して Table 1 に示す。この23症例のほかにも、ABPCと本剤との二重盲検試験の一環として7症例に本剤を投与しているが、その7症例については後で触れる。23症例の内わけは、呼

Table 1 Clinical results of 23 cases treated by pivampicillin

No.	Case	Sex	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Organism	susceptibility to ampicillin	daily dose(g)	days	total dose (g)	effect	advers reaction
1	T. S.	M	26		acute upper resp. tract infection			1.0	3	3.0	poor	
2	S. O.	F	73	49	acute upper resp. tract infection, hepatitis			1.0	6	6.0	poor	
3	Y. M.	F	34		acute upper resp. tract infection, mitral stenosis			1.0	4	4.0	excellent	
4	I. F.	M	71		chr. bronchitis, bronch. asthma, cardiac failure	G(+) coccus	+++	1.0	7	7.0	good	
5	T. Y.	M	51	59	chr. broncho-bronchiolitis	<i>Hemophilus influenzae</i> <i>Hemophilus influenzae</i>	++	1.0	14	14.0	good	
6	T. O.	F	36		bronchiectasis	G(+) diplococcus		1.0	8	8.0	good	
7	Y. Y.	M	77		suppurative pneumonia			1.0	5	5.0	good	epigastralgia, anorexia
8	T. T.	M	74		silicosis, lung cancer, s. o. pulm. tbc.			1.0	7	7.0	unknown	epigastralgia
9	Y. K.	M	75	49	pneumonia, old pulm. tbc.	<i>Staph. aureus</i> ↓ <i>Klebsiella</i>	{ ++ 6.25 mcg/ml - >100mcg/ml }	1.0	12	11.75	good	eruption
10	A. U.	M	37	57	pneumonia	<i>Strept. viridans</i>	+++	1.0	15	15.0	excellent	pyrosis
11	M. A.	M	55		pneumonia	<i>Strept. viridans</i>	+++	1.0	13	13.0	excellent	{ nausea anorexia abdominal distention }
12	S. S.	M	36	60	pneumonia	{ <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> }	{ - }	1.0	7	7.0	poor	anorexia
13	H. K.	M	38		pneumonia			1.0	21	21.0	excellent	
14	F. M.	F	28		pneumonia	<i>Staph. pidermidis</i>	{ +++ 1.56 mcg/ml }	1.0	15	15.0	excellent	
15	K. K.	F	36	49	pneumonia	<i>Strept. hemolyticus</i>	+++	1.0	4	4.0	poor	
16	K. O.	F	15	47	pneumonia, chr. gastritis	<i>Strept. viridans</i>	+++	1.0	6	6.0	unknown	{ nausea abdominal pain diarrhea }
17	E. A.	F	37	56	pneumonia	<i>Strept. hemolyticus</i>	+++	1.0	15	15.0	good	eruption
18	S. K.	M	17	71	pneumonia, chr. sinusitis	<i>Strept. hemolyticus</i>	{ +++ 0.05 mcg/ml }	1.0	10	10.0	good	eruption
19	S. S.	F	32		acute purulent mastitis			1.0	6	6.0	good	
20	K. S.	M	31	58	SBE, VSD	<i>Strept. viridans</i>	++	1.0	10	10.0	good	pyrosis
21	Y. U.	M	58		acute urinary infection	G(-) rod	-	1.0	7	7.0	good	
22	T. S.	F	59	55	acute cystitis, urolithiasis			1.0	6	6.0	good	
23	H. O.	F	39		acute urinary infection	G(-) rod	+++	1.0	3	3.0	good	

吸器感染症 18 例, 尿路感染症 3 例, 亜急性心内膜炎 1 例, 化膿性乳房炎 1 例である。投与量はすべて 1 日 1g 分 4 内服とし, 投与日数は 3 日間から 21 日間にわたっている。ただし内 1 例については 2 回使用しており, 14 日と 15 日で本例の全投与量は, 29g であった。

効果判定には, 呼吸器感染症では, 発熱, 咳, 痰, 呼吸困難の改善, 喀痰よりの有意分離菌の消失または減少, 胸部 X 線所見の改善などを指標とした。

尿路感染症では, 発熱の改善, 尿中細菌の消失, 尿沈渣所見の正常化, 自覚症状の改善を指標とした。

化膿性乳房炎は発熱の改善, 局所の発赤・腫脹・疼痛の改善により判定した。

細菌性心内膜炎については後述する。

以上の 23 例についての本剤の使用成績は, 著効 5, 有効 13, 無効 4, 不明 2 であった。

次に一部の症例の説明を加える。

症例 1 (Table 1 の No. 5)

昭和 42 年より, 咳, 多量の膿性痰を主訴として来院しており, 選択的肺胞気管支造影そのほかで慢性細気管支炎と診断されている。呼吸困難の増大などで, これまで数回入院しているが, 喀出痰の定量培養では毎回インフルエンザ菌が 107/ml 以上検出され, 現在まで約 20 回の気管支局所採痰を施行しており, 症状増悪時には気管支内よりインフルエンザ菌が純培養状に検出され, 本菌の起炎性の明白な症例である。

今回の来院時にも喀痰よりインフルエンザ菌が 108/ml 検出され, Pivampicillin 1 日 1g 14 日間の投与を行なった。投与後間もなくより咳, 痰が減少し自覚症状の改善がみられていたが, 休薬後再び症状が増悪し入院した。入院時喀痰からインフルエンザ菌が 108/ml 検出されている。再び Pivampicillin 1g の投与を行なったところ, 咳, 痰は減少し, 喀痰中インフルエンザ菌は 102/ml と減少した。しかしながら, 投与 1 週間目頃より胸やけ, 食思不振が生じ, 胃薬等投与するも, 食思不振が増大し, 体重が減少してきたため, 15 日間で投与を中止した。投与中止後間もなくこれらの症状は消失した。

患者によると, 第 1 回目の外来での投与時にも, 初期に胸やけがあったが, 食事を 1 日 4 回とし, 必ず食後に服用するようにしたところ, 異常なく 14 日服薬できたが, 入院後は病院食の関係上それができず, 特にやや空腹の状態での夜の服薬後の胸やけが激しく, 少々水の同時服用では抑えられなかった。

症例 2 (Table 1 の No. 8) (Table 2)

30 年間石工の職歴あり。咳と呼吸困難を主訴として来院した。喀痰培養では *Neisseria* などの咽頭常在菌のみで有意菌はなかった。一応混合感染と考え Pivampicillin

1g を投与した。咳のみは改善されたが, 息切れは変わらず。胸部 X 線所見での陰影も投与前後で不変であった。肺性心, 珪肺等のため本例での Pivampicillin の効果判定は不明であった。投与 5 日目より心窩部痛を生じ, 増大してきたため, 6 日で投薬を中止したところ, 心窩部痛は消失した。投与中止後, 気管支局所採痰を左右肺で行なかつたが, いずれも培養で菌陰性であった。

本剤投与中に GOT, GPT が軽度上昇し, 投薬中止後前の値にもどっている。右心不全による肝鬱血によるとは考えがたい状態であり, 本剤投与による影響が疑われる。

症例 3 (Table 1 の No. 9)

昭和 44 年に胃癌で手術を受けており, 当時の胸部写真に陳旧性肺結核の像が認められる。約 1 週間前より咳・痰があり, 発熱してきたため来院。胸部 X 線で両肺野に陰影があり肺炎の合併として Pivampicillin 1g を投与。翌日より解熱し, 自覚症状はよく改善されたが, 胸部 X 線所見はあまり変化がなく, 癌の転移も疑われる。喀痰培養では初診時黄色ブドウ球菌が分離され, ABPC 感受性であったが, 12 日目の培養では肺炎桿菌が分離され, ABPC 耐性であった。

投与 12 日目に発疹が生じ, 投薬中止し, 抗ヒスタミン剤投与により消失した。

症例 4 (Table 1 の No. 20) (Fig. 2)

幼児期より心雑音を指摘され心室中隔欠損症の診断を受けている。

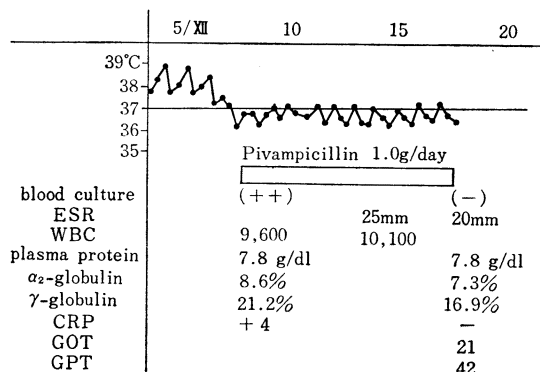
Table 2 T. T. Male 74yr.

Laboratory Data

November 10~16, pivampicillin 1g/day singly

		Before		After
Liver Function	GOT	31/X 40	15/XI 67	22/XI 37
	GPT	22	64	29
	AL-Pase	3.0	4.2	3.1
	ZTT	6.8	7.7	8.6
	TTT	1.4	1.0	1.5
	P. P.	6.0	6.1	
	A/G			
Blood Finding	Hb	31/X 78%	15/XI	8/XII 81%
	RBC	457 × 10 ⁴		466 × 10 ⁴
	WBC	4,000	4,000	4,200
	Neutro.	88%	77%	
		(shift to left)	(shift to left)	
	ESR (1 hr)	8 mm		25mm
	CRP	++	++	
BUN		15/XI 10		

Fig. 2 K. S. Male 31y. SBE+VSD



47年10月中旬より時折発熱していたが、12月4日頃より毎夕39°Cの発熱があり来診した。細菌性心内膜炎の疑いで Pivampicillin 1日1.0g を投与。血液培養で緑連鎖菌を多数検出した。本剤投与開始日より高熱は消失し、盗汗もみられなくなった。その後も37°C程度の微熱が続いているが、昔から感冒後熱が下がりにくい方であったという。その後の血液培養では菌陰性であり、血沈等の所見も漸次改善されてきた。投与開始後1週間頃より胸やけ、胸骨背面の異常感があり、10日間で投薬を中止し、それらの症状は間もなく消失した。

2) ABPCとの二重盲検試験で投薬した症例

ABPCとの比較試験において Pivampicillin が投与された7症例を一括して Table 3 に示す。急性扁桃炎2例に1日0.5g、急性気管支炎2例に1日0.5g、肺炎3例に1日1g を投与して、著効3例、有効4例の成績であった。副作用は認められなかった。

副作用

Table 1 及び Table 4 に示すように、全30症例の投与において11例に副作用が認められた。発疹3例の他は食

思不振、腹痛、嘔気、胸やけなどの消化器症状であり、10例で投薬を中止している。いずれの症状も投与中止後間もなく消失している。

前述のごとく、1例に本剤投与によると思われる GOT、GPT の軽度上昇を認めた。他の症例では投与前後で、血液、肝、腎機能などに特別の変化は認めなかった。

考 察

最初に述べたごとく、本剤は経口投与時の吸収の増大を目的として、ABPCのカルボキシル基をエステル化したものである。それにより、酸に対する安定性と消化管よりの吸収は非常に改善されたが、本剤は吸収された後加水分解されて ABPC を生じる際に、生体にとっては異物である pivalic acid と formaldehyde を生成する。

また、本剤は、吸収された後その大部分が消化管壁の nonspecific esterase によって加水分解されるが、この酵素活性値は動物種によって非常に異なり、したがって本剤投与後の薬理作用が動物によって異なるということは、これまでの抗生物質にはみられなかったことである。

さらに毒性の点で、本剤を非経口投与した場合、AB

Table 4 Adverse reactions of pivampicillin in 11 cases (interrupted in 10 cases)

Adverse reactions	Number of cases
anorexia	4
eruption	3
abdominal pain & epigastralgia	3
pyrosis	3
nausea	2
abdominal distention	1
diarrhea	1

Table 3 Clinical results of 7 cases treated by pivampicillin

No.	Sex	Age	Diagnosis	Organism	Daily dose (g)	Days	Total dose	Effect	Adverse reaction
1	F	24	acute tonsillitis	<i>Diploc. pneumoniae</i>	0.5	4	2.0	excellent	none
2	F	25	acute tonsillitis	<i>Diploc. pneumoniae</i>	0.5	4	2.0	excellent	none
3	F	41	acute bronchitis		0.5	7	3.5	good	none
4	M	30	acute bronchitis	{ <i>Strept. fecalis</i> (G+) <i>diplococcus</i>	0.5	3	1.5	good	none
5	F	26	pneumonia	{ <i>Strept. viridans</i> <i>Neisseria</i>	1.0	14	14.0	excellent	none
6	F	38	pneumonia	<i>Klebsiella</i>	1.0	14	14.0	good	none
7	M	29	pneumonia	<i>Diploc. pneumoniae</i>	1.0	14	14.0	good	none

PC に比して非常に高いということは本剤が吸収された後の分解の遅速とも関連して問題とされる点であろう。

以上の諸点が、本剤を臨床応用する際にどのような影響を示すか、厳密に検討されなければならない。

ラットを用いた経口投与時の臓器内濃度を見ると、本剤の特長とされる吸収が早くかつ良好であることが明らかである。最大値以後の消失に関しては、ABPC, Pivampicillin とともにほぼ同じ経過で、6時間までにほぼ消失するという点は、Pivampicillin は吸収後非常に速かに分解されて ABPC となり、その後の排泄は ABPC と何ら変わるところがないということを示している。Pivampicillin の方が若干消失が早いという点は、投与後最大濃度に達する時間が ABPC よりはるかに早いということとともに、Pivampicillin の吸収が非常に早く、ABPC より早期に吸収が終了するためと理解できる。

本剤の吸収が良好なことは、臨床治験の結果からも明らかであり、1日 1g という、ABPC 換算量では比較的少量の投与で肺炎などにおいても非常に良好な成績をあげている。Table 1 の症例 12 は無効であったが、この例では喀痰から分離された菌は ABPC 耐性菌であり、その後他の感受性の薬剤にかえて治癒したことは、逆に他の症例での Pivampicillin 内服による治療の有効性を支持するものであろう。

本剤を投与した全 30 症例中に 11 例の副作用発現がみられた。そのほとんどが消化器系の症状であり、特に重篤な副作用というものではないが、これまでの Penicillin 系内服薬の使用経験からみて、本剤の副作用発現率はやはり高いとの印象をもつ。Table 1 の症例 5 の患者がいうように必ず食後に服用することによって胃腸症状を抑えられたという例もあり、併用薬剤等により副作用を抑えることは可能であるかも知れない。本剤を臨床使用するに当たっては、消化器症状の副作用を防止する手段が十分に講じられることが必要であると考えられる。

Table 1 の症例 8 に前述したような GOT, GPT の軽度上昇があり、服薬中止により前の値に戻っており、本剤投与による影響が疑われるが確定はできない。ほかの症例では、血液所見、肝機能の異常等は認められなかった。

以上のことより、Pivampicillin と ABPC を比較するに、動物実験などで示される速効性と高血中濃度は臨床治験成績と一致するが、胃腸障害を始めとする克服されるべき副作用がまだ残っている薬剤であると考えられる。

結 論

1) Pivampicillin および ABPC の 10mg/kg 経口投与時のラットの臓器内濃度を測定した。Pivampicillin は ABPC に比して吸収がよく、ABPC ではピークが 1 時間であるのに対し、Pivampicillin では、血清、肝、腎で投与 30 分後に最大値を示し、その値は同量投与における ABPC のピーク値に対して 1.4~6.4 倍の数値を示した。

各臓器よりの消失の経過は ABPC, Pivampicillin とともにほぼ同じで、6 時間後までにほぼ消失する。各臓器よりの消失、排泄に対しては ABPC と Pivampicillin は同じ基盤にあるものと考えられる。

2) 本剤使用全症例は 30 症例で、呼吸器感染症 25 例、尿路感染症 3 例、亜急性細菌性心内膜炎 1 例、化膿性乳房炎 1 例である。

1日 1g 分 4 内服を基本とし、3~23 日間使用した。成績は、著効 7 例、有効 7 例、無効 4 例、不明 2 例であった。

3) 投与全 30 症例中、11 例の副作用を認め 9 例で投薬を中止した。発疹を 3 例に認めたほかは、食欲不振、腹痛、嘔気などの消化器系症状であった。血液・肝機能検査所見では、1 例に GOT, GPT の軽度上昇を認めた以外は特別の変化を認めなかった。

文 献

- 1) DAEHNE, W. V.; FREDERIKSEN, E., *et al.*: Acylloxymethyl esters of ampicillin. *J. Med. Chem.* 13: 607, 1970
- 2) DAEHNE, W. V., GODTFREDSSEN, W. O., *et al.*: Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 431: 1970

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON PIVAMPICILLIN

KEIZO MATSUMOTO, HISAO KIMURA, KIYO NISHIOKA, YOSHIO UZUKA
and YUKIO NOGUCHI

The First Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine

TOSHIYUKI MAEDA

Department of Internal Medicine, Hikarigaoka-Sperman Hospital

RYUICHIRO SUZUKI

Department of Internal Medicine, Kesenuma Public General Hospital

KOICHI YOKOYAMA

Department of Internal Medicine, Yamagata Prefectural Central Hospital

Pivampicillin, pivaloyloxymethyl ester of ampicillin, has been developed to improve the oral absorption of ampicillin. After oral administration of the drug, the ester is absorbed far more efficiently than ampicillin, and then rapidly hydrolyzed to ampicillin. Therefore pivampicillin gives rise to higher blood and tissue concentrations of ampicillin than a corresponding dose of ampicillin.

Laboratory and clinical studies of pivampicillin were performed with the following results.

1) Tissue distribution in rats

The tissue concentration of ampicillin after oral administration of pivampicillin 10mg/kg were studied compared with the same dose of ampicillin. After administration of pivampicillin, ampicillin levels attained the peak at 30 minutes in serum, liver and kidney, and at 1 hour in lung. A corresponding dose of ampicillin gives the peak at 1 hour in all tissues. Pivampicillin gives 1.4 to 6.4 times higher concentration at the peak than with the same dose of ampicillin.

2) Clinical application

Pivampicillin was administered orally to 30 patients at daily dose of 0.5 to 1.0 g. Pivampicillin was remarkably or moderately effective in 24 out of 30 patients.

3) Adverse reactions

Skin eruption was observed in 3 patients. Eight patients complained of gastrointestinal disorders, anorexia stomachache, nausea, and others. Renal and hepatic function tests and blood examination showed no abnormalities except for a slight elevation of GOT and GPT in 1 patient.