

Pivampicillin に関する研究

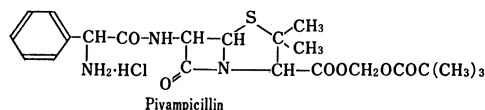
真下 啓明・深谷 一太・国井 乙彦・鈴木 誠

東京大学医科学研究所内科

まえがき

Pivampicillin は Ampicillin の Pivaloyloxymethyl ester で、デンマークのレオ社において開発された。その構造式をFig. 1 に示す。

Fig. 1 Structural formula of pivampicillin



本剤の特長は経口投与され消化管より吸収されて直ちにエステラーゼの作用によりエステル結合が切れ、Pivalic acid と Ampicillin の Hydroxymethyl ester に加水分解され、さらに後者は直ちに Ampicillin と Formaldehyde とに分解する。このような反応のため、元の Pivampicillin 自体は抗菌力を有しないが、生体内で Ampicillin となって抗菌力を発揮するに至る特長がある。エステル型であることが腸管よりの吸収に非常に有利となっており、Ampicillin として測定される血中濃度は Ampicillin の同力価投与時に比較し、3倍以上に達することが動物、ヒトで証明されている¹⁻⁴⁾。私共が本剤について行なった2, 3の検討成績を報告する。

1. 方法ならびに成績

(1) 感受性試験

臨床材料分離黄色ブドウ球菌22株、大腸菌11株、そのほかグラム陰性桿菌3株について、化療標準法により Pivampicillin の希釈系列を作成して、型のごとく施行した。

その成績は Table 1, Table 2 のごとく、翌日の判定において MIC 値の読取が可能であった。

同時に行なった Ampicillin に対する MIC 値と比較すると、だいたい同等の成績を示し、ときに平板1枚劣る程度の数値をえた。

(2) 臓器内濃度

マウスに 300mg/kg の Pivampicillin 水溶液をゾンデ

Table 1 Sensitivities of *Staphylococcus aureus* to pivampicillin and ampicillin

MIC (mcg/ml)	Pivampicillin	Ampicillin
>100	2	2
100	0	0
50	2	1
25	2	3
12.5	2	2
6.3	6	2
3.1	3	3
1.6	0	5
0.8	4	1
0.4	1*	2
0.2	1	2*
Total	23	23

*including 209P

Table 2 Sensitivities of *Enterobacteriaceae* to pivampicillin and ampicillin

MIC (mcg/ml)	Pivampicillin	Ampicillin
<i>E. coli</i>		
>100	3	3
100	1	1
25	2	2
12.5	5	3
6.3	0	2
Total	11	11
<i>Enterobacter</i>		
>100	1	1
<i>Klebsiella</i>		
>100	1	2
100	1	0

にて直接胃内に投与し、15分、45分、2時間後に1群3匹宛を屠殺し、溶連菌S 8株を試験菌とする鳥居氏重層法により Ampicillin の磷酸緩衝液希釈によって標準曲線を作成し、臓器は型のごとく処理して、その濃度は Ampicillin として測定した。

その成績は Fig. 2 のごとくで、ピーク値の高さの順序は腎、肝、血清、肺、脾、脳であった。

既報⁵⁾の私共の Ampicillin に関する成績と今回の成

Fig. 2 Organ level after oral administration pivampicillin 300mg/kg in mice.

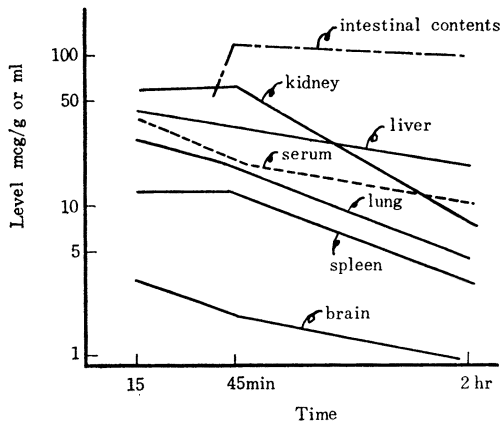


Table 3 Comparison of peak value after oral administration of pivampicillin (PVPC) and ampicillin (ABPC).
(Measured as ampicillin value.
(Each given 300mg/kg orally to mice.)

Organ	Peak value(mcg/g or ml)		PVPC/ ABPC
	Pivampicillin	Ampicillin	
Liver	44.0	9.5	4.6
Spleen	12.5	4.2	3.0
Lung	28.3	8.0	3.5
Kidney	65.0	18.0	3.6
Serum	37.5	10.8	3.5

績についての比較を Table 3 に示す。

各臓器内濃度のピーク値をとり、その比率をみると、各臓器とも Pivampicillin 投与時の Ampicillin 濃度は Ampicillin 投与時の 3~4 倍の高さに達し、血中濃度に比例し臓器移行も良好であることが示された。

(3) 臓器ホモジネートとの混合と、その薄層クロマトグラフ (TLC)

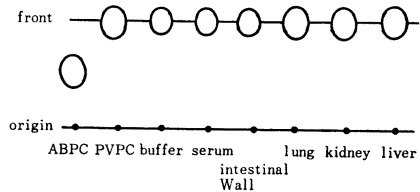
ラットの各臓器をとり出し、磷酸緩衝液にて40倍希釈ホモジネートをつくり、その遠沈上清と Pivampicillin 300mcg/ml の緩衝液溶液の各 0.5ml を混合し、37℃の恒温槽中におき、一定時間後に DFP (Diiso-propyl-fluorophosphate) $3 \times 10^{-2}M$ 0.5ml を加えて反応を停止させ、これを TLC 平板上にスポットした。また、予め DFP と臓器ホモジネートを混合しておき、これに Pivampicillin 溶液を加えて直ちにスポットしたものも作製した。

血清についても同様な実験を行なった。TLC はシリカゲル平板 (Kieselgel 60F 254 Merck) を用い、溶媒系はアセトン: 醋酸緩衝液 = 9 : 1 のものを用いた。

Bioautogram の作製には10%家兎血清噴霧で Pivampicillin を活性化してのち、*Sarcina lutea* を試験菌とした HI 寒天を用いた。

Fig. 3(A) は予め DFP を加えておいた臓器ホモジネート希釈液に Pivampicillin を加えた直後のもので、すべて Pivampicillin のスポットのみを認めた。

Fig. 3 Bioautograph of mixture of pivampicillin with organ homogenates or serum of rats.
Inhibitor : DFP $10^{-2}M$
Homogenate : 120 fold
(A) Pre-incubation



2分間37℃の恒温槽においたのち DFP を添加して反応を阻止し、TLC 平板上にスポットしたときの Bioautogram は Fig. 3 (B) のごとくで、血清では、すでに Pivampicillin を認めず、Ampicillin と Rf の一致する阻止円のみをみとめた。肝、腎、肺、腸壁では Pivampicillin の幾分の残存をみとめたが、Ampicillin へのかなりの量の転換がみとめられた。

Fig. 3 (B) After 2 min.

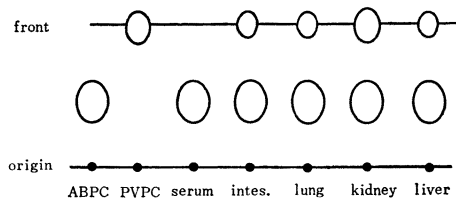


Fig. 3(C) は5分間37℃においたのち、DFP を添加して同様に Bioautogram を作製したときの成績で、肝をはじめ、すべての臓器ホモジネートとの混合において、Ampicillin への転換が十分に起こっていることを認め、Pivampicillin を検出しえなかった。対照として磷酸緩衝液中に Pivampicillin を加えて恒温槽中においたもの

Fig. 3 (C) After 5 min.

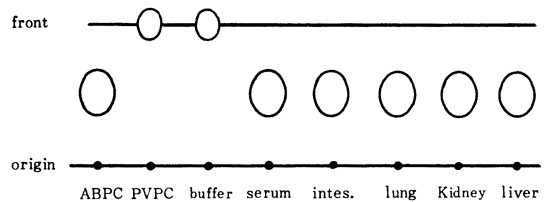
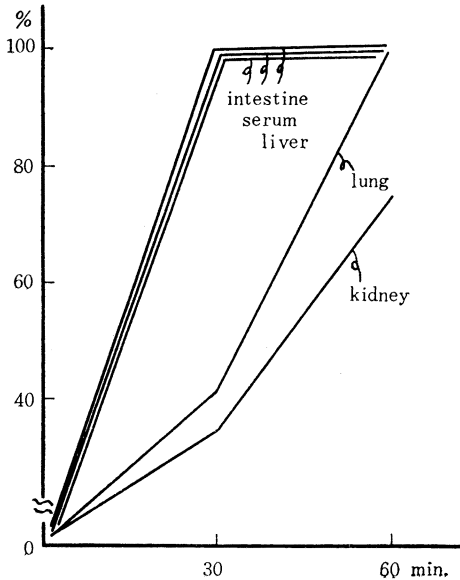


Fig. 4 Rate of ampicillin transformation after mixing pivampicillin with organ homogenates or serum of mice.
Inhibition : boiling
Homogenate : 120 fold



では Ampicillin への変換は5分間までには認められなかった。

(4) 臓器ホモジネートの混合とその Bioassay

マウス臓器をとり出し、そのホモジネートが120倍希釈、Pivampicillin 100mcg/ml となるように両者を混合して37℃の恒温槽中におき、30分、60分後に沸騰水浴中に5分間放置して反応を止め、遠沈上清について Ampicillin の濃度を測定した。

その成績は Fig. 4 のごとくで、腎、肺では30分後に、それぞれ35、42%が Ampicillin へ転換していたが、肝、腸、血清では30分後に全部が Ampicillin となっていることが知られ、60分後に肺では全部が、腎では75%が Ampicillin に転換している計算になった。

(5) 臨床使用成績

慢性気管支炎の急性増悪10例、咽頭・扁桃炎5例、肺炎1例、胆嚢炎2例、腎盂腎炎3例、その他1例の計22例に、1日0.5gないし1g宛4分にて投与した。

その成績は Table 4 のごとくで、有効18例、無効2例、不明2例であった。

副作用として嘔気3例、食欲不振2例、腹痛1例、発疹1例をみとめた。

うち投薬を中止したものは4例であった。これらの

Table 4 Clinical results of pivampicillin

Name	Age	Sex	Diagnosis	Organism isolated	Daily dose	Days treated	Clinical course	Side effects
Y. F.	56y.	♂	Chr. bronchitis	<i>Hemophilus</i>	1 g	21	Good	none
R. O.	81	♂	Chr. bronchitis	normal flora	1 g	14	Fair	none
T. M.	60	♂	Chr. bronchitis	normal flora	1 g	14	Fair	none
H. H.	49	♀	Chr. bronchitis	normal flora	1 g	23	Fair	none
T. S.	19	♂	Pharyngitis	normal flora	1 g	4	Good	none
K. A.	60	♂	Cholecystitis	<i>E. coli</i>	1 g	14	Poor	none
S. F.	64	♂	Cholecystitis	<i>E. coli</i>	1 g	14	Poor	none
R. O.	81	♂	Pyelonephritis	<i>Proteus mirabilis</i> 10 ⁵ /ml	1 g	14	Good	none
J. K.	47	♂	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml	1 g	14	Good	none
H. I.	45	♀	Pyelonephritis	<i>Strept. fecalis</i> 10 ³ /ml	1 g	14	Undecided	none
E. F.	18	♂	Rheumatic fever Sequelae		0.75 g	6	Undecided	Nausea
M. I.	18	♀	Tonsillitis	<i>Strept. viridans</i>	1 g	4	Good	none
I. M.	62	♂	Chr. bronchitis	normal flora	1 g	21	Fair	none
J. T.	72	♂	Chr. bronchitis	normal flora	1 g	7	Good	none
K. I.	24	♀	Tonsillitis	<i>Strept. hemolyticus</i>	0.5 g	7	Good	Diarrhea, Exanthema
K. Y.	24	♂	Tonsillitis	unknown	0.5 g	6	Good	Nausea
M. T.	21	♀	Tonsillitis	<i>Strept. hemolyticus</i>	0.5 g	3	Excellent	Anorexia Nausea
K. O.	65	♂	Bronchitis	normal flora	0.5 g	7	Good	Anorexia
J. T.	72	♂	Bronchitis	normal flora	0.5 g	7	Good	none
M. Y.	59	♀	Bronchitis	normal flora	0.5 g	7	Good	none
T. K.	45	♂	Bronchitis	normal flora	0.5 g	7	Good	none
D. O.	75	♂	Pneumonia	<i>Pneumococcus</i>	1 g	11	Excellent	Abdominal pain

Table 5 Laboratory findings

Cases	R. O.		T. M.		J. K.		K. A.		S. F.	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Hb g/dl	15.8	15.9	14.7	13.9	14.1	13.2				
Ht %	45.5	46	41.5	39	42	38				
WBC	6,300	5,100	7,000	5,300	10,800	5,600				
GOT	17	20.5	21	22			22	5	66	30
GPT	7	9.5	17	24			35	13	31	18
Al-P	1.9	1.85	1.85	1.7						
BUN	13.5	13.5	18.5	12.5						

症例のうち、本剤投与前後に諸検査を行なったものは Table 5 のごとくで、全例において投与後に異常所見の出現をみとめなかった。

2. 考 察

Pivampicillin 自体は抗菌力を有せず、慣用の MIC 測定法によっては、何らの数値もえられず、接種菌は十分発育するはずであるが、実際に MIC の測定を行なうと、Ampicillin にほとんど近い MIC 値がえられた。

これは Pivampicillin の Ampicillin への転換が、この測定操作中に起こったことを示すものと考えられる。

Pivampicillin の水溶液は5分間の恒温槽内放置では不変であったが、さらに室温に放置しておく、それだけで次第に Ampicillin に転換してゆくことが別に認められており、さらに発育してくる接種菌の産生するエステラーゼなどによってエステル結合が切れ、Ampicillin となる可能性も考えられる。

エステル結合を有する本剤の特長は臓器内濃度の測定でも明らかであるが、同一動物種、同一量投与の Ampicillin の成績との比較から示されるごとく、別報の Amoxycillin と匹敵する対 Ampicillin 濃度比を示した点である。

従来、臓器ホモジネートによる抗生物質の不活化という見地から種々の薬剤について、一定時間37℃においたのち、沸騰水浴に入れて反応を止め、その力価の減少を Bioassay により観察した成績を報告したが、この現象の再検討ないし異なる見地よりの吟味ともいふべき実験として、臓器ホモジネートと抗生物質との混合をつくり、経時的に反応を停止させ、TLC を用いて原物質の転換の様相を探り、代謝過程を客観化しようと企てた。

Pivampicillin について、臓器はすべて著しい Ampicillin への転換能、すなわちエステラーゼ活性を有していることが知られた。

血清についても同様であった。肝、肺、腎、腸壁の4者間では、2分後の Pivampicillin の位置の阻止円の大きさは肝で他よりやや小さく、強い活性が存在することが示唆された。他の臓器では差は明らかでなかった。

マウス臓器を用い、従来の方法に準じて、Bioassay により、生成される Ampicillin 量を測定し、Pivampicillin の転換の動態を検索したが、検査時間の適切でなかったこともあって臓器間の差は十分確認しえなかった。このさい、ラット臓器を用いた TLC 実験の成績とやや相違し、腎、肺で活性が少ないような成績となった。動物種、反応阻止方法の相違などもあり、さらに検討を要しよう。

さらに、臓器に病変を有するさいのエステラーゼ活性の変化について、同様の方法をもって検討を行ない、その動態の変動の有無、程度を知り、適切な投与方法の実施に進みたいと考える。

3. 結 論

新しい Penicillin の誘導体 Pivampicillin について2、3の検討を行ない、次の成績をえた。

1. 臨床材料分離黄色ブドウ球菌および2、3のグラム陰性桿菌について、感受性試験を型のごとく行なうと、MIC 値の測定が可能であり、Ampicillin と比較して、ほぼ同等の成績を示した。

2. マウスに Pivampicillin を経口投与後の臓器内濃度はピーク値で腎、肝、肺、脾、脳の順であった。各臓器において Ampicillin の同量投与時の3~4倍の高さに達した。

3. ラットの各臓器ホモジネートを Pivampicillin を混合して37℃におき、経時的に DFP にて反応を止め、薄層クロマトグラフィおよび Bioautography を行なうと、速やかに Ampicillin への転換がみとめられた。この事実はマウス臓器ホモジネートを用い、煮沸により反応を

止め、生成される Ampicillin を、Bioassay にて測定することによっても確かめられた。

4. 臨床的に各種感染症22例に使用し、全体として有効18例、無効2例、不明2例であった。副作用としては嘔気3例、食欲不振2例、腹痛1例、発疹1例をみとめ、投薬を中止したものは4例であった。

文 献

1. DAEHNE, VON W.; E. FREDERIKSEN, E. GUNDERSEN, F. LUND, P. MORCH, H. J. PETERSEN, K. ROHOLT, L. TYBRING & W.O. GODTFREDSSEN: Acyloxymethyl esters of ampicillin. *J. Med. Chem.* 13(4): 607~612, 1970
2. DAEHNE, VON W.; W.O. GODTFREDSSEN, K. ROHOLT & L. TYBRING: Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 431~437, 1970
3. JORDAN, M.C.; K.B. DE MAINE & W.M.M. KIRBY: Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. *ibid.*: 438~441. 1970
4. FOLTZ, E. L.; J. W. WEST, I. H. BRESLOW & H. WALLICK: Clinical pharmacology of pivampicillin. *ibid.*: 442~454, 1970
5. 北本治, 深谷一太: 抗微生物剤の生体内動態に関する研究-ABPC および PPC について。 *J. Antibiotics, Ser. B* 16(2): 109~112, 1963

STUDIES ON PIVAMPICILLIN

KEIMEI MASHIMO, KAZUFUTO FUKAYA,
OTOHIKO KUNII and MAKOTO SUZUKI

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

On a new penicillin derivative, pivampicillin, several investigations were performed, and the following results were obtained.

1. Sensitivity test of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and some Gram-negative *bacilli* against pivampicillin revealed by usual plate dilution method the MIC values mostly equal to that of ampicillin.
2. The organ levels in mice after oral administration of pivampicillin ranked in order of kidney, liver, lung, spleen and brain in comparison with the peak values. Each peak value reached 3 to 4 times higher than that after the same dosing of ampicillin.
3. The mixture of each organ homogenate or serum and pivampicillin was placed at 37°C, and DFP was added at regular intervals as an inhibitor of reaction. Thin layer chromatograph and bioautograph were prepared then with it, showing rapid transformation to ampicillin. This fact was confirmed by the experiment using bioassay of ampicillin transformed in which organ homogenates of mice were used and the boiling was performed to inhibit the reaction.
4. Pivampicillin was administered clinically to 22 patients of various infectious diseases. As the result, the treatment was effective in 18, failed in 2, and undecided in 2 cases. As side effects, three patients complained of nausea, two anorexia, one abdominal pain and one exanthema respectively. The medication was stopped in four of all six cases with untoward effects.