

Pivampicillin の基礎的臨床的検討

中 川 圭 一 ・ 可 部 順 三 郎 ・ 渡 辺 健 太 郎

栗 塚 一 男 ・ 福 井 洸

東京共済病院内科

横 沢 光 博

東京共済病院臨床検査科

Pivampicillinは1969年 Denmark Leo社において開発された Ampicillin の pivaloyloxymethyl ester である。化学名を Pivaloyloxymethyl D- α -Aminobenzyl-Penicillinate hydrochloride と称し、Ampicillin の誘導体である。

本剤自体には抗菌力はないが、生体内で速やかに分解されて Ampicillin となるため、その抗菌スペクトルは Ampicillin と同様である¹⁻³⁾。

我々は Pivampicillin を数例の感染症に使用する機会をえ、また、その吸収、排泄、副作用などについても若干の検討を行なったので、これらの成績について報告する。

I 臨床成績 (Table 1)

患者はいずれも入院患者で、呼吸器感染症10例、胆道感染症2例、尿路感染症5例、合計17例である。

投与量は125mgないし250mgを毎食後および就寝前の1日4回投与し(1日量、500mg~1.0g)、投与期間は4日ないし20日で、総投与量は最少3.5g、最大20gであった。例外的に500mgを1日3回、7日間投与した症例が1例あった。

効果判定は自覚症状、胸部X線像、白血球数、CRP、血沈、喀痰・胆汁・尿所見、さらに検出菌のPivampicillin 使用前後の経過より、臨床的效果と細菌学的効果とに分けて判定した。以下症例についてのべる。

症例 1 T. Y. 33才 男性

発熱、胸痛、喀痰を主訴として入院2日前に発病、胸部X線像で右上肺野に広汎的な肺炎像をみとめ、喀痰中に *Diplococcus Pneumoniae* を検出。Pivampicillin 内服により速やかに下熱、自覚症状改善。X線写真像も正常化した。

喀痰中の *Pneumoniae Diplococcus* は消失したが、かわって *Staphylococcus aureus* が出現した。

症例 2 T. H. 70才 女性

冠動脈硬化による心不全で入院中であつたが、気管支肺炎症状を合併し、喀痰中に多量の *Klebsiella* が培養さ

れた。Pivampicillin 内服により胸部X線像、臨床症状改善とともに *Klebsiella* の消失をみた。

症例 3 H. H. 64才 女性

高血圧、肺気腫に合併した気管支肺炎症状に対して Pivampicillin 投与を行ない、発熱、喀痰などは軽快してきたが、胸部X線像はかえって悪化した。

Pivampicillin 投与前の喀痰中の *Diplococcus pneumoniae Haemophilus influenzae* は投与後消失したが、*Klebsiella* が出現した。Pivampicillin を CER に変更し、1週間後X線像は改善された。

症例 4 H. G. 72才 男性

以前より喘息症状を有していたが、4~5日前より熱発あり、呼吸困難増強のため、近医で抗生剤(内容不明)の投与を受けたが、解熱せず入院。

胸部X線像で右下肺野に気管支肺炎様陰影を認め、胸部理学的検査でも同部に湿性ラ音が聞かれた。

Pivampicillin の内服により下熱、5日以降平熱となり、喀痰量減少、胸部X線像、理学的所見ともに軽快した。

喀痰培養では起炎菌らしいものは検出されていない。

症例 5、症例 6 は、いずれもX線像で右下肺野の気管支肺炎像を示したが、*Mycoplasma CF* 抗体が256倍以上の上昇を示したので、*Mycoplasma* による肺炎が疑われる。

臨床的には5ないし6日後に平熱化している。両症例ともX線像の改善があまり速やかでなく、症例 5は18日目、症例 6は11日目より JM にかえた。

症例 7, 8, 9, 10 は急性気管支炎あるいは慢性気管支炎の急性増悪に対して Pivampicillin の投与を行なったものである。

Pivampicillin の投与により、臨床症状、諸検査所見の軽快とともに起炎菌とみなされる *Staph. aureus*, *Diplococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* が消失した。

症例 11, 12 は急性胆嚢炎である。

症例 11 は胆汁中より *E. coli* と *Enterobacter* が検

Table 1 Clinical results with pivampicillin

Patient No.	Sex & Age	Diagnosis	Clinical specimen Organism before after therapy	Dose	Duration of therapy (days)	Effect		Side effect
						clinical	bacterio- logical	
1.	M. 33	Acute pneumonia	Sputum <i>Diploc. pneumo</i> (#) <i>Staph. aur</i> (##)	250mg×4	14	+	+	(-)
2.	F. 70	Acute pneumonia	Sputum <i>Klebsiella</i> (##) (-)	250mg×4	14	+	+	(-)
3.	F. 64	Acute pneumonia	Sputum <i>Diploc. pneum.</i> (+) <i>Klebsiella</i> (+)	250mg×4	14	-	+	Exanthema
4.	M. 72	Broncho pneumonia Asthma bronchiale	Sputum normal flora " "	250mg×4	19	+		(-)
5.	F. 36	Acute pneumonia (mycoplasma ?)	Sputum normal flora " "	250mg×4 125mg×4	10 7	?		(-)
6.	F. 32	Acute pneumonia Acute tonsillitis	Sputum normal flora " "	250mg×4	10	?		(-)
7.	F. 38	Acute bronchitis	Sputum <i>Staph. aureus</i> (+) <i>Hemophilus tyticus</i> <i>paraheimol</i> (#) (-)	125mg×4	9	+	+	(-)
8.	F. 20	Acute bronchitis	Sputum normal flora " "	250mg×3	4	+		Exanthema
9.	M. 59	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Sputum <i>Diploc. pneum.</i> (-) <i>Enterobacter</i> (+)	250mg×4	7	+	+	Stomatitis Anorexia
10.	M. 57	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Sputum <i>Hemophilus influenzae</i> (##) (-)	250mg×4	7	+	+	(-)
11.	M. 77	Acute cholecystitis	Bile <i>E. coli</i> (##) <i>Enterobacter</i> (+) <i>Enterobacter</i> (##)	250m×3	7	+	+	(-)
12.	? 55	Acute cholecystitis	Bile (-) (-)	250mg×4	9	?		Exanthema
13.	F. 22	Acute pyelonephritis	Urine <i>E. coli</i> (+) (-)	250mg×4	10	+	+	(-)
14.	F. 64	Acute pyelonephritis	Urine <i>E. coli</i> (#) (-)	250mg×4	10	+	+	(-)
15.	F. 25	Acute pyelonephritis	Urine <i>E. coli</i> (#) (-)	250mg×4	20	+	+	(-)
16.	M. 61	Acute pyelonephritis	Urine <i>E. coli</i> (-) <i>Klebsiella</i> (+) <i>Klebsiella</i> (+)	250mg×4	7	+	+	(-)
17.	F. 38	Acute pyelonephritis	Urine (-) (-)	250mg×4	7	+		(-)

Table 2 Clinical laboratory

Patient No.	Sex & Age	Blood											
		HD (g, %)		H+ (Vol %)		WBC		Blood					
								Neutro(%)		Lympho(%)		Mona(%)	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
4	M. 72	13.3	14.6	36.8	43.0	6,000	4,300	87	57	5	28	7	9
7	F. 38	12.0	—	33.6	—	8,700	7,100	77	59	15	32	7	4
9	M. 59	16.6	14.5	50.0	43.7	13,900	5,100	84	64	8	30	8	2
10	M. 57	14.4	14.2	39.0	44.0	11,300	8,800	70	58	18	42	6	0
12	F. 55	12.3	11.4	36.0	30.9	9,000	3,800	83	51	12	36	3	2
13	F. 22	14.4	11.8	42.0	34.5	11,600	6,400	91	56	6	34	3	5
14	F. 64	11.6	10.6	—	—	7,300	4,500	—	—	—	—	—	—
16	M. 61	12.3	12.4	37.0	41.0	7,800	5,600	68	64	8	25	4	7
17	F. 38	—	13.6	—	39.0	13,000	3,300	—	49	—	39	—	6

出されたが、Pivampicillin 投与後、臨床症状の改善とともに *E.coli* が消失し、*Enterobacter* だけになった。

症例 13, 14, 15, 16 は急性腎盂炎で、これらの 4 例に検出された *E. coli* は Pivampicillin 7~20 日間の投与で、いずれも消失した。

5 例すべてに臨床症状の消失、改善がみられた。

II 副作用

症例 12 は投与開始 7 日目に散発性の結節性（粟粒大よ

り爪甲大まで）の紅斑が発生、漸次増加するので 9 日で投与を中止した。症例 8 は 3 日目で両大腿、両上肢に掻痒感を伴う蕁麻疹様発疹が出現したため 4 日で中止し、中止後 7 日目には完全に消失した。症例 3 は Pivampicillin 投与 7 日目に前胸部、上肢内側に粟粒大より小豆大の紅斑が散発、抗ヒスタミン剤を投与して、そのまま投与継続したところ、3 日目に発疹は消失した。口内炎、食欲不振を訴えた 1 例があったが、気管支拡張剤などの併用を行なっているので Pivampicillin の副作用である

Table 3 Serum levels and urinary excretion of pivampicillin and ampicillin after an oral administration of 500 mg, at fasting in 4 healthy male volunteers, in cross over.

Case	Drug	Serum levels at hour (mcg/ml)					Urinary excretion (mg)				
		1/2	1	2	4	6	0-2	2-4	4-6	Total(mg)	Total(%)
1. M. Y. M. 34 y 78 kg	Pivampicillin	3.1	4.8	2.7	0.7	0.13	161.5	58.5	5.5	225.5	45.1
	Ampicillin	trace	1.56	1.70	1.56	0.70	42.7	50.6	16.2	109.5	21.9
2. M. O. M. 29 y 68 kg	Pivampicillin	3.8	7.1	6.25	1.2	0.18	136.5	72.0	16.9	225.4	45.1
	Ampicillin	1.45	2.30	2.30	0.50	0.0	159.3	21.6	7.4	188.3	37.7
3. J. S. M. 24 y 46 gk	Pivampicillin	2.2	8.3	3.1	1.45	0.16	109.0	157.5	11.7	278.2	55.0
	Ampicillin	0.0	1.7	4.5	0.92	0.17	179.0	72.0	10.5	261.5	52.0
4. Y. U. M. 25 y 46 kg	Pivampicillin	11.5	9.0	6.8	1.65	0.54	179.0	72.0	10.5	310.3	62.1
	Ampicillin	0.47	1.9	3.12	1.70	0.54	146.3	59.8	19.8	225.0	45.2

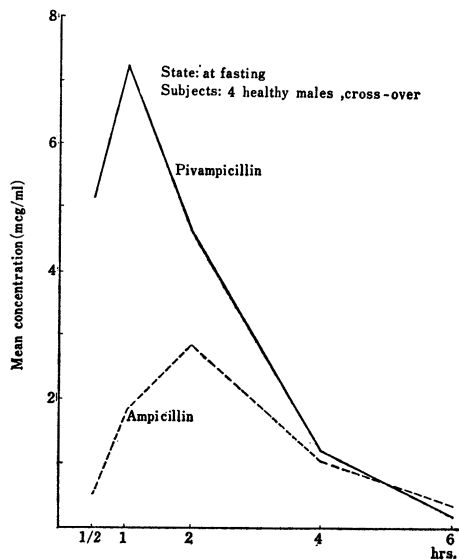
Method

Bio-assay: Thin-layer cup method
 Test organisms: *Bacillus subtilis* ATCC 6633
 Standard curve: Diluted with M/15-PSB, pH 6.8

tests

picture				Hepatic function								Renal function			
Eosina(%)		Baso (%)		Platelet (10 ³ /mm ³)		S-GOT (unit/ml)		S-GPT (unit/ml)		Al-Rase (Units)		BUN (mg, %)		S-Creatinine (mg, %)	
Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
0	6	1	0	—	110	16	14	5	4	5.5	5.4	26.9	18.1	0.97	0.97
1	3	0	2	—	—	15	13	6	9	—	—	14.8	15.0	—	—
0	3	0	1	—	300	10	13	4	7	6.0	4.0	18.4	18.6	1.11	0.91
3	0	3	0	—	322	21	14	7	4	7.0	5.0	15.1	10.6	—	0.53
2	8	0	3	—	—	—	9	—	3	—	5.3	—	16.2	—	0.83
0	3	0	2	—	—	16	12	5	5	4.9	3.3	30.3	—	1.14	—
—	—	—	—	—	—	13.5	9.0	—	3.0	3.9	3.8	24.9	25.0	—	—
0	4	0	0	—	550	15	23	8	14	11.9	10.5	18.7	15.2	—	0.83
—	4	—	2	—	440	—	15	—	12	—	6.2	—	16.9	—	0.7

Fig 1 Average serum levels of pivampicillin and ampicillin after an oral administration of 500mg.



かどうかわからない。

Table 2 に示すとおり、投与例の一部に臨床検査を行なったが、血液所見、肝機能、BUN 尿所見などには、本剤の副作用と思われる変化は認められなかった。

III Pivampicillin の吸収排泄

健康人 4 例に Pivampicillin 500mg を空腹時に内服させ、その際の血中濃度および尿中排泄率を Ampicillin

のそれと cross over で比較した。測定法は薄層カップ法、試験菌は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用い、M/15-PSB 希釈、pH 6.8 の条件で標準曲線を作成した。

成績は Table 3, Fig. 1 に示すとおりである。Pivampicillin 血中濃度の peak は 1 時間で 4.8~9.0 mcg/ml に達した。尿中排泄は 6 時間まで測定したが、尿中回収率は 45.1~62.1% であった。

これに対し Ampicillin では血中濃度の peak は 2 時間後が多く、1.7~4.5 mcg/ml、6 時間までの尿中回収率は 21.9~52.0% で、いずれも Pivampicillin の場合より低かった。

IV む す び

1) Pivampicillin を呼吸器感染症 10 例、胆道感染症 2 例、尿路感染症 5 例、計 17 例に投与した。そのうち有効 13 例、判定し難いもの 3 例で、投与前起炎菌が推定された 11 例中 10 例では、投与後その消失をみ、細菌学的にも有効であった。

投与量は 1 日量 500mg~1g、投与日数は 4~20 日間で、副作用として発疹が 2 例にみられた。投与中止後数日間で消退し、血液像は 1 例で好酸球増多を示したが、尿所見、肝機能などに異常はみられなかった。

2) Pivampicillin 500mg を 4 人の健康人に内服させた後の血中濃度の peak は、1 時間後で 4.8~9.0 mcg/ml に達した。血中濃度の平均値は 1/2, 1, 2, 4, 6 時間後、それぞれ 5.20, 7.30, 4.71, 1.25, 0.25 mcg/ml

で、ABPC のそのの 0.48, 1.86, 2.91, 1.17, 0.35 mcg/ml に比して著しく高く、Pivampicillin が Ampicillin より速やかに、かつ完全に吸収されることを示した。

文 献

- 1) DAEHNE, VON W.; E. FREDEIKSNE, E. GUNDERSEN F. LUND, P. MRCH, H. J. PETERSEN, K. ROHOLT, L. TYBRING & W.O. GODTFREDEN: Acyloxymethyl esters of ampicillin. J. Med. Chem. 13: 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.; J. B. DE MAINE & W. M. M. KIRBY: Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. *ibid.*: 438~441, 1970
- 4) SCHMIDT, M. M.; A. HOFSTETTER, P. CARL & W. KECK: Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Pivampicillin. Münch. Med. Wochenschr. 114: 1659~1663, 1972
- 5) MALMBORG, A. S.; L. MOLIN & B. NYSTROM: A comparison between pivampicillin, ampicillin and penicillin G in the treatment of acute uncomplicated gonorrhoea. Chemotherapy 18: 262~268, 1973

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON PIVAMPICILLIN

KEIICHI NAKAGAWA, JUNZABURO KABE, KENTARO WATANABE

KAZUO KURIZUKA and HIROSHI FUKUI

Internal Department, Takyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Laboratories, Tokyo Kyosai Hospital

Pivampicillin, pivaloyloxymethylester of ampicillin, is rapidly hydrolyzed to ampicillin in the body. This report describes the comparative studies of the serum concentrations and urinary excretion of pivampicillin and ampicillin, given in 4 male volunteers in cross over, as well as the clinical trial of this new drug.

Peak concentrations in serum were obtained 1 hour after oral administration of 500mg of pivampicillin, ranging 4.8~9.0 g/ml, and the average concentrations 1/2, 1, 2, 4, and 6 hours after administration were 5.29, 7.30, 4.71, 1.25 and 0.25 mcg/ml. In contrast to this, peak concentrations were obtained 2 hours after administration of ampicillin ranging 1.70~4.5mcg/ml, and the average concentrations 1/2~6 hours were 0.48, 1.86, 2.91, 1.17 and 0.35mcg/ml, indicating the ester was absorbed more rapidly and completely than the parent compound. Average urinary recoveries within 6 hours ranged from 45.1 to 62.1% with pivampicillin compared with 21.9 to 52.0% with ampicillin.

Ten cases of various respiratory infections (including 6 cases of pneumonia), 2 cases of acute cholecystitis and 5 cases of pyelonephritis were treated with 500~1,500mg of pivampicillin divided into 3~4 times daily, for 4~20 days. Thirteen cases responded satisfactorily. Out of 11 cases in which causative organisms, including *Staphylococcus aureus*, *Diplococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* and *E. coli* were isolated, 10 cases responded bacteriologically as well. No remarkable side effect was noted except skin rashes in 3 cases which disappeared, however, in a week after the discontinuance of the drug treatment.