

Pivampicillin の臨床治験

勝 正孝・藤森一平・島田佐伸

川崎市立病院抗生剤研究班内科

川名 嵩久・伊東 俊一

同 小児科

斉藤 敏明・山田 良成

同 外科

菅野 卓郎・柴崎 昌浩

同 整形外科

海野 良二・山本 泰秀

同 泌尿器科

山本 浩・堀口 文

同 婦人科

坂本 裕・本村 美雄

同 耳鼻科

宮崎 亮之助・浅羽 理代子

同 中 検

1. はじめに

近年合成 Penicillin (PC), 特に Ampicillin (ABPC) を嚆矢とする広域抗生剤としての合成 PC の開発研究が広く行なわれるようになった。Pivampicillin (PVPC) はデンマーク・レオ社により Ampicillin の新誘導体として開発されたものである。本剤は経口剤であり、内服されると速やかに分解されて Ampicillin となるが、高い血中濃度がえられること、食事の直後に服用しても血中濃度の上昇が妨げられないことなどが特長とされている。

川崎市立病院抗生剤研究班は従来より院内各科共同で各種抗生剤につき検討を加えてきたが、今回 Pivampicillin を探り上げて基礎的ならびに臨床的検討を行なったのでその成績につき報告する。

2. 各種細菌に対する MIC の測定

今回の研究において新たに病巣より分離された各種細菌 35 株に対する Pivampicillin の MIC を測定した。

測定法は日本化学療法学会の基準によるタイピング法によって行なった。

Table 1 の上段は Pivampicillin, 下段は同時に行なった Ampicillin の成績である。グラム陽性球菌は 10 株であったが、ブ菌に 2 株の耐性菌がみられた。これは

Ampicillin でも同様であった。大腸菌 10 株のうち 3 株が耐性を示していた。変形菌, 赤痢菌, サルモネラには耐性菌はみられていないが、クレブシエラと緑膿菌は 5 株とも感受性を示していない。これらグラム陰性桿菌群に対する成績は Ampicillin においても同様であったが、一般的にみて Ampicillin の方が一段階低い値を示す株が多いようにみられた。

3. 血中濃度の測定

Pivampicillin の血中濃度についてはすでに数多くの報告がみられている。しかし、それらはいずれも空腹時投与の成績である。Pivampicillin はその特長の一つとして食事後に服用しても血中濃度の上昇が阻害されないといわれているので、われわれはこの点を確認するべく、次のような実験を行なった。健康成人男子 7 名を選び、事前に肝機能、腎機能、末梢血、心電図など各種臨床検査を施行して、異常のないことを確かめた。全例 1 週間隔の cross over 法によって ① Ampicillin 250mg, ② Pivampicillin 250mg, ③ Pivampicillin 250mg と健

※健胃散：	Nat. bicarb	2.0	} 混和して 3 包とする
	Diastase	0.8	
	Pulv. gentianae	0.2	

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

1) PVPC

	Number of strain	(mcg/ml)											
		<0.19	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Staph. aureus</i>	5			2			1			1	1		
<i>Strept. hemolyticus</i>	5			5									
<i>E. coli</i>	10							7			1		2
<i>Proteus vulgaris</i>	4					4							
<i>Klebsiella</i>	3										1	1	1
<i>Pseudo. aeruginosa</i>	2												2
<i>Shigella</i>	3					2		1					
<i>Salmonella</i>	3				1	2							

2) ABPC

	Number of strain	(mcg/ml)											
		<0.19	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Staph. aureus</i>	5			2			1		1		1		
<i>Strept. hemolyticus</i>	5		5										
<i>E. coli</i>	10						7					1	2
<i>Proteus vulgaris</i>	4				3	1							
<i>Klebsiella</i>	3										2		1
<i>Pseudo. aeruginosa</i>	2												2
<i>Shigella</i>	3				2		1						
<i>Salmonella</i>	3				1	2							

(*E. coli* NIHJ-JC 2 PVPC 12.5 ABPC 6.25)
(*Staph. aureus* 209 P-JC 1 <0.19 <0.19)

Table 2 Blood levels of ABPC

(mcg/ml)

No.	hrs.	0.5	1	1.5	2	4	6
	1	0.07	0.59	0.85	1.35	0.70	0.37
2	0.07	0.07	0.21	0.39	0.68	0.35	
3	0.10	0.18	0.28	0.51	0.82	0.48	
4	0.06	0.04	0.21	0.56	0.72	0.53	
5	0.05	0.13	0.17	0.29	0.96	0.54	
6	0.14	0.16	0.54	0.79	0.99	0.44	
7	0.14	0.14	0.20	0.48	0.69	0.40	
mean	0.090	0.187	0.351	0.624	0.794	0.444	
(S.E.)	(0.014)	(0.070)	(0.096)	(0.134)	(0.050)	(0.029)	

Table 3 Blood levels of pivampicillin (mcg/ml)

No. \ hrs.	0.5	1	1.5	2	4	6
1	2.35	3.57	4.30	4.00	1.74	0.32
2	1.36	2.00	2.57	3.96	1.59	0.27
3	2.43	2.73	3.83	3.52	1.78	0.44
4	0.37	0.66	0.91	1.25	2.35	0.54
5	0.25	0.31	0.53	0.90	2.30	0.99
6	0.77	0.95	1.75	1.80	0.98	0.30
7	1.75	2.38	3.45	3.00	1.65	0.55
mean (S.E.)	1.326 (0.339)	1.800 (0.453)	2.477 (0.554)	2.633 (0.492)	1.770 (0.175)	0.487 (0.094)

Table 4 Blood levels with pivampicillin and stomachicum (mcg/ml)

No. \ hrs.	0.5	1	1.5	2	4	6
1	0.08	0.92	1.78	3.42	2.25	0.81
2	0.63	0.71	1.82	2.80	1.17	0.39
3	0.83	1.36	1.88	1.88	1.56	0.32
4	1.57	2.70	3.30	4.80	0.74	0.17
5	0.15	0.14	0.22	0.21	1.62	0.70
6	0.15	0.38	1.00	1.57	0.83	0.22
7	0.07	0.33	0.82	1.17	1.85	0.35
mean (S.E.)	0.497 (0.211)	0.934 (0.333)	1.546 (0.375)	2.264 (0.579)	1.431 (0.207)	0.423 (0.091)

胃散※ 1.0の3回、いずれも朝食直後に投与し、以後経時的に採血して血中濃度の推移を検討した。測定法は *Sarcina lutea* ATCC 9341 を検定菌とするカップ法で行ない、培地は Nutrient Agar (Difco), pH 6.8 を使用した。

なお同時に尿中排泄も測定したが、これは次項において述べる。

① Ampicillin 250mg を朝食直後に1回服用せしめた後の血中濃度を Table 2 に示した。7名の被験者のうち6名はピークが4時間後にあり、1名は2時間後であった。ピーク時の最高値は 1.35mcg/ml、最低値は 0.68 mcg/ml、平均 0.8 mcg/ml であった。2時間後にピークを示した1名を除いた6名の時間的推移は、ほぼ平行線を示し大きな個体差は認められなかった。

② Pivampicillin の成績は Table 3 である。ピークが1時間半後にあった者が3名、2時間後のものは2名、4時間後のものが2名で、最高値は 4.30mcg/ml、最

低値は 1.80mcg/ml、平均 2.63mcg/ml であった。この値は最低値でも Ampicillin の最高値をしのいでいる。しかし最高と最低との間が広く、かなりの個体差がみられた。

③ Table 4 は Pivampicillin 250mg と健胃散1.0とを併用した場合の血中濃度である。ピークが1時間半後のもの1名、2時間後のもの4名、4時間後のもの2名であった。ピーク時の最高値は 4.80mcg/ml、最低値は 1.57mcg/ml 平均 2.26mcg/ml であった。Pivampicillin 単独投与時よりも Pivampicillin と健胃散の併用時の方が個体差が大きく、また時間的推移も被験者ごとにより異なった態度を示しているのがみられる。

以上3回の実験の各々の平均値をとって比較したのが Fig. 1 である。朝食直後に試験薬を服用したにもかかわらず Pivampicillin の血中濃度は速やかに上昇し、2時間後の最高値は 2.63 mcg/ml を示している。これに対して Ampicillin はきわめて低い値を示し4時間後の

最高値でも 0.79 mcg/ml であった。しかし6時間の値は3者ともほぼ同様であった。

Pivampicillinの血中濃度が被験者によりかなり異なっていることはすでに述べたが、被験者ごとに各々の最高値をとり Ampicillin を1.00として比較したのが Table 5である。Pivampicillin 単独の場合、最高5.82, 最低1.81, 平均 3.73 であった。また Pivampicillin に健胃散を併用した場合は、最高 6.67, 最低 1.58, 平均 3.08であった。両方の場合ともに最低値を示したのは同一の被験者であったが、Ampicillin 単独ではピーク値 0.99mcg/ml で7名のうち2番目に高い値を示していた。しかし Pivampicillin 単独では 1.80mcg/ml, 健胃散併用では 1.57mcg/ml と両者ともにその実験の最低値であった。そのほかの6被験者では両方の場合ともに平均値以上の

Table 5 Comparison of peak blood levels of ABPC, pivampicillin and pivampicillin + stomachicums in human subjects (ABPC=1.00)

	ABPC	PVPC	PVPC + stomachicums
1	1.00	3.18	2.54
2	1.00	5.82	4.12
3	1.00	4.67	2.30
4	1.00	3.26	6.67
5	1.00	2.40	1.69
6	1.00	1.81	1.58
7	1.00	5.00	2.68
mean		3.73	3.08
(S.E.)	1.00	(0.55)	(0.68)

倍率を示した者、両者ともに平均値以下であったもの、一方が高く、一方が低いものなど区々で、共通した傾向はみられなかった。

4. 尿中排泄

前項の血中濃度測定と同時に尿中排泄量も測定した。すなわち実験開始後3時間目まで、3~6時間、6~12時間、12~24時間の4区分に分けて分割採尿して測定した。

測定法は血中濃度の場合と同様である。Ampicillin 単独の場合、各時間帯ごとの排泄量および累積尿中排泄量を Table 6 に示してある。同様に Pivampicillin 単独の

Fig. 1 Comparison of mean blood levels in human subjects

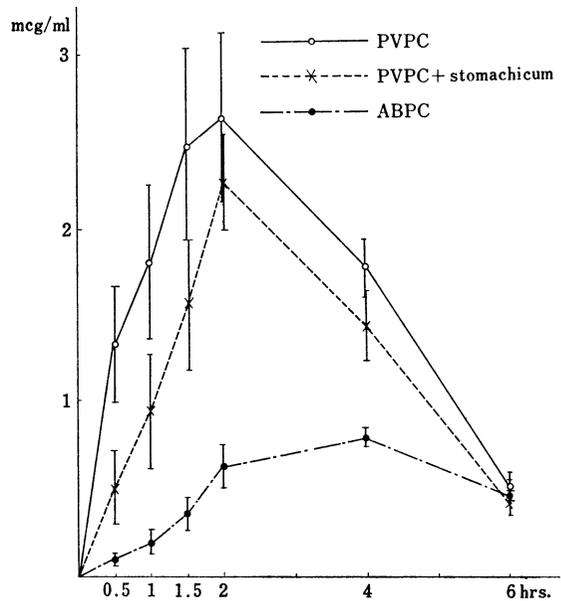


Table 6 Urinary excretion of ABPC

No.	Times (hrs.)				0 ~ 24 hrs.		0 ~ 6 hrs.
	0 ~ 3	3 ~ 6	6 ~ 12	12 ~ 24	total (mg)	percent	percent of excretion
1	25.2	22.3	6.7	0.4	54.6	21.8	19.0
2	12.7	21.6	8.2	0.3	42.8	17.1	13.7
3	8.5	17.4	1.2	0.3	27.3	10.9	10.4
4	11.0	23.2	1.5	0.1	35.8	14.3	13.7
5	9.2	28.4	1.5	0.1	39.2	15.7	15.0
6	19.8	30.0	9.1	0.3	59.2	23.7	19.9
7	8.3	18.4	6.6	0.3	33.6	13.4	10.7
means	13.5	23.0	5.0	0.3	41.8	16.7	14.6
(S.E.)	(2.5)	(1.8)	(1.3)	(0.04)	(4.3)	(1.7)	(1.4)

Table 7 Urinary excretion of pivampicillin

No.	Times (hrs.)				0 ~ 24 hrs.		0 ~ 6 hrs.
	0 ~ 3	3 ~ 6	6 ~ 12	12 ~ 24	total (mg)	percent	percent of excretion
1	95.0	28.3	0	0	123.3	49.3	49.3
2	77.4	28.6	4.1	0.3	110.4	44.2	42.4
3	77.2	48.8	5.7	0.3	132.0	52.8	50.4
4	40.8	67.9	9.0	0.4	118.1	47.2	43.5
5	18.5	65.9	11.8	0.4	96.6	38.6	33.8
6	67.0	49.0	4.5	0.6	121.1	48.4	46.4
7	64.4	61.7	9.6	0.5	136.2	54.5	50.4
mean (S.E.)	62.9 (9.7)	50.0 (6.3)	6.4 (1.5)	0.4 (0.07)	119.7 (5.0)	47.9 (2.0)	45.2 (2.3)

Table 8 Urinary excretion of pivampicillin with stomachicum

No.	Times (hrs)				0 ~ 24 hrs		0 ~ 6 hrs
	0 ~ 3	3 ~ 6	6 ~ 12	12 ~ 24	total (mg)	percent	percent of excretion
1	68.1	85.0	5.5	0.6	155.2	62.1	61.2
2	78.4	52.1	1.0	0.3	131.8	52.7	52.2
3	49.0	34.0	5.5	0.2	88.7	35.5	33.2
4	83.6	23.3	5.4	0.3	112.6	45.0	42.8
5	7.6	33.8	13.7	0.8	55.9	22.4	16.6
6	63.6	29.9	2.7	0.3	96.5	38.6	37.4
7	53.2	33.6	4.8	0.4	92.0	36.8	34.7
mean (S.E.)	57.6 (9.6)	41.7 (7.9)	4.9 (1.6)	0.4 (0.08)	104.7 (12.2)	41.9 (4.9)	39.7 (5.4)

Table 9 Comparison of urinary excretions in human subjects (ABPC=1.00)

	ABPC	PVPC	PVPC + stomachicum
1	1.00	2.26	2.85
2	1.00	2.61	3.12
3	1.00	4.84	3.25
4	1.00	3.28	3.13
5	1.00	2.46	1.42
6	1.00	2.06	1.63
7	1.00	4.02	2.72
mean (S.E.)	1.00	3.08 (0.39)	2.59 (0.28)

場合の値を Table 7 に、Pivampicillin と健胃散を併用した場合のものを Table 8 に示した。

Ampicillin では 24 時間の総排泄量は最高 23.7%、最低 10.9%、平均 16.7% であった。またその大部分は 6 時間までに排泄されていた。

Pivampicillin 単独では一日総排泄量の最高は 54.5%、最低は 38.6%、平均 47.9% で血中濃度に比例して尿中排泄量も増大していた。

Pivampicillin と健胃散との併用の場合も最高 62.1%、最低 22.4%、平均 41.9% で Pivampicillin 単独の場合とほぼ同様であったが、血中濃度と同様に個体差がより顕著であった。

以上の尿中排泄を血中濃度の際にも行なったごとく、Ampicillin を 1.00 として比較してみると Table 9 に

Table 10 Summary of clinical investigation on pivampicillin

No.	Case	Age Sex	Diagnosis	Causative organism	Dialy dose (mg)	Durat-ion (day)	Clinical effect	Side effect	Remarks
1	I.M.	32 ♀	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	500	7	Excellent	—	
2	E.G.	26 ♀	"	"	"	"	"	—	
3	F.H.	54 ♀	"	"	"	"	"	—	
4	M.K.	23 ♀	"	"	"	"	"	—	
5	M.S.	43 ♀	"	"	"	"	"	—	
6	T.N.	52 ♀	"	"	"	"	Good	—	
7	M.O.	43 ♀	"	"	"	"	"	—	
8	N.M.	44 ♀	"	"	"	"	"	—	
9	K.S.	18 ♀	"	"	"	"	Fair	—	
10	M.I.	42 ♀	"	"	1,000	3	Good	Stomachache	
11	T.Y.	54 ♀	"	G. (-) Rod	500	7	Excellent	—	
12	S.K.	39 ♀	"	"	"	"	"	—	
13	K.Y.	44 ♀	"	"	1,000	3	"	—	
14	K.Y.	46 ♀	"	"	"	5	"	—	
15	H.K.	41 ♀	"	"	"	"	Good	Pyrosis	
16	Y.K.	28 ♀	"	<i>Proteus</i>	"	"	Excellent	—	
17	K.M.	34 ♀	"	"	"	"	"	—	
18	N.M.	42 ♀	"	<i>E. coli</i>	1,000	5	Unknown	—	
19	E.H.	25 ♀	"	G (+) <i>Diploc.</i>	500	7	Excellent	—	
20	H.S.	57 ♀	Chronic cystitis	<i>Klebsiella</i>	"	"	Poor	—	after operation (cancer of uterus)
21	T.S.	61 ♀	"	<i>Providencia</i>	"	"	"	—	Hypertrophy of prostate
22	R.Y.	42 ♀	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	"	4	Excellent	—	
23	K.Y.	48 ♀	"	"	"	7	Good	Nausea	
24	M.Y.	37 ♀	"	"	"	3	"	Rash	
25	T.M.	42 ♀	"	"	"	15	"	—	
26	Y.M.	62 ♂	"	"	1,000	9	"	—	
27	S.K.	50 ♂	"	"	"	4	Fair	—	Cirrhosis of liver
28	H.K.	68 ♀	"	"	"	5	Poor	—	Parkinsonism
29	S.Y.	64 ♂	"	"	500	5	Unknown	—	
30	H.Y.	47 ♂	"	"	750	3	"	Nausea	
31	H.K.	24 ♀	"	<i>Proteus</i>	500	7	Excellent	—	
32	M.S.	63 ♀	"	<i>Klebsiella</i>	750	3	Unknown	—	
33	K.M	41 ♀	"	<i>Enteroc.</i>	1,000	4	Good	—	

Table 10 (Continued)

No	Case	Age Sex	Diagnosis	Causative organism	Dialy dose (mg)	Durat- ion (day)	Clinical effect	Side effect	Remarks
34	K. M.	66 ♀	Acute pyelonephritis	<i>Enteroc.</i>	1,000	4	Good	—	
35	K. G.	31 ♀	"	"	"	2	Unknoun	Nausea	
36	S. K.	74 ♀	"	<i>Diploc.</i>	500	7	Good	—	
37	N. K.	34 ♀	"	Unknown	"	3	Unknown	Gastrsintestinal disturbance	
38	T. K.	35 ♀	Bronchitis	"	1,000	7	Good	—	
39	S. A.	47 ♀	"	"	"	"	"	Gastric indisposition	
40	M. M.	68 ♀	"	"	"	5	"	—	
41	O. K.	37 ♂	"	"	"	"	"	—	GOT 60-100(5) GPT 50-90(5)
42	S. Y.	35 ♂	"	"	1,500	"	"	—	
43	T. K.	42 ♂	"	"	750	24	"	—	
44	T. H.	41 ♀	"	"	1,000	10	Fair	—	
45	H. O.	29 ♂	"	"	"	5	"	—	
46	T. M.	60 ♀	"	"	"	"	"	—	
47	I. S.	38 ♂	"	"	"	"	"	—	
48	K. S.	37 ♀	"	"	1,125	8	"	—	
49	T. A.	30 ♀	"	"	1,000	3	Poor	—	
50	M. Y.	37 ♂	"	"	"	5	"	—	
51	Y. M.	44 ♂	"	"	"	"	"	—	
52	K. K.	77 ♀	"	"	"	"	"	—	
53	S. S.	65 ♀	"	"	"	1	Unknown	Nausea	
54	T. S.	22 ♂	"	"	"	2	"	Gastric indisposition	GOT 30-65(5) GPT 33-93(5) LDH320-400(5)
55	U. K.	70 ♂	Pneumonia	<i>Pneumococcus</i>	1,125	60	Good	—	
56	E. T.	45 ♂	"	<i>Pseudomonas</i>	1,000	25	Fair	—	Bronchiecta- sis
57	T. M.	40 ♂	Lung abscess	Unknown	"	8	Good	Rash	
58	N. G.	20 ♂	Acute tonsillitis	"	500	7	"	—	
59	K. S.	30 ♂	"	"	1,000	"	"	—	
60	T. I.	24 ♀	"	<i>Strept. hemo. (β)</i>	500	"	"	—	
61	O. A.	30 ♀	"	"	"	"	"	—	
62	H. S.	15 ♂	"	Unknown	"	"	Excellent	—	
63	M. O.	35 ♂	"	"	"	"	Good	—	
64	Y. K.	18 ♀	"	"	"	"	"	—	
65	R. T.	39 ♀	"	"	1,000	"	"	Anorexia	
66	E. S.	31 ♀	"	"	"	"	Fair	—	

Table 10 (Continued)

No	Case	Age Sex	Diagnosis	Causative organism	Dialy dose (mg)	Durat - ion (day)	Clinical effect	Side effect	Remarks
67	T. H.	31 ♂	Acute tonsillitis	Unknown	1,000	7	Poor	—	
68	Y. S.	26 ♀	"	<i>Strept. (β)</i>	"	1	Unknown	Anorexia	
69	T. S.	31 ♂	"	Unknown	"	2	Unknown	Rash	
70	S. M.	67 ♂	Acute pharyngo-laryngitis	"	"	7	Good	—	
71	M. T.	22 ♀	"	"	"	10	Good	—	
72	Y. W.	36 ♂	"	"	"	7	"	—	
73	H. K.	29 ♂	"	"	500	3	Fair	Bellyache	
74	H. T.	45 ♀	"	<i>Strept. (β)</i>	"	7	Good	Anorexia	
75	A. M.	9 ♂	Scarlet fever	<i>Strept. hemo-lyticus</i>	1,125	4	"	—	
76	M. S.	8 ♂	"	"	875	"	"	—	
77	S. K.	9 ♂	"	"	750	"	"	—	
78	M. G.	9 ♀	"	"	875	"	"	—	
79	K. Y.	11 ♀	"	"	1,250	"	"	—	Erythema (on 2nd after administration)
80	K. O.	9 ♀	"	"	1,125	"	"	—	
81	K. K.	7 ♀	"	"	875	"	"	—	
82	J. M.	7 ♂	"	"	1,500	"	"	—	
83	M. N.	9 ♂	"	Unknown	1125	"	Unknown	—	
84	S. K.	7 ♂	"	"	1,500	"	"	—	
85	H. S.	8 ♂	"	"	"	"	"	—	
86	T. T.	73 ♀	Cholecystitis	<i>Klebsiella</i>	1,000	7	Poor	—	
87	T. M.	53 ♀	"	<i>E. coli</i>	"	4	Unknown	Diarrhea	
88	Y. T.	78 ♀	"	<i>Strept. viridans</i>	"	2	"	Rash	
89	M. S.	24 ♂	Pudental phlegmone	Unknown	500	7	Good	—	
90	H. M.	26 ♀	"	"	"	4	"	—	
91	H. I.	20 ♂	"	"	"	4	"	—	
92	T. M.	25 ♂	"	"	"	4	"	—	
93	K. M.	51 ♂	"	"	1,000	11	"	—	
94	K. T.	43 ♂	"	"	"	5	"	—	
95	T. S.	21 ♂	"	"	"	18	"	—	
96	K. I.	49 ♂	"	"	"	13	Poor	—	Diabetes mellitus
97	M. O.	30 ♀	Felon	"	500	4	Good	—	
98	N. J.	15 ♀	"	<i>Staph.</i>	"	3	"	—	
99	K. V.	54 ♀	"	"	"	13	Poor	Anorexia	Fugitive

Table 10 (Continued)

No	Case	Age Sex	Diagnosis	Causative organism	Dialy dose (mg)	Durat-ion (day)	Clinical effect	Side effect	Remarks
100	M. N.	31 ♂	Felon	G (-)	500	5	Good	Anorexia	
101	T. S.	20 ♀	"	Unknown	"	4	"	—	
102	H. K.	33 ♀	"	"	"	4	"	—	
103	S. F.	49 ♂	Osteomyelitis	<i>Pseudomonas</i>	1,000	18	Fair	Pyrosis	
104	S. S.	60 ♂	"	Unknown	"	6	Poor	—	
105	K. A.	36 ♀	"	"	"	5	Unknown	Nausea	
106	Y. O.	28 ♂	"	"	"	20	Poor	—	
107	T. N.	30 ♂	Gonorrheal urethritis	<i>Neisseria gonorrhoea</i>	500	7	Excellent	—	
108	M. A.	67 ♂	"	"	"	"	"	—	
109	N. K.	21 ♂	"	"	"	"	Poor	—	
110	M. M.	11 ♀	Acute sinusitis	Unknown	725	7	Excellent	—	
111	T. M.	25 ♀	"	"	500	"	"	Rash	on 2nd after administration
112	K. A.	36 ♀	"	"	"	"	"	—	
113	K. T.	49 ♂	Chronic sinusitis	<i>Proteus</i>	"	"	Poor		
114	I. Y.	49 ♀	"	G(+) <i>Staph.</i>	"	"	Good		
115	O. T.	26 ♂	"	"	"	10	"		
116	Y. K.	21 ♂	Phlebitis	Unknown	1,000	12	"	Stomachache	
117	T. O.	24 ♀	"	"	"	6	Poor	Nausea	
118	H. O.	47 ♂	Lymphadenitis purulenta	"	500	12	"		
119	K. K.	31 ♀	"	"	1,000	4	Excellent		
120	T. T.	13 ♂	"	"	750	4	Unknown	Nausea	
121	T. T.	29 ♂	Jumors of the lymph-nodi subinguales	"	500	14	"		
122	R. Y.	33 ♂	Suppurative atheroma	G(+) <i>Diploc</i>	1,000	8	Good		
123	M. H.	14 ♂	Furuncle	Unknown	500	"	"		
124	K. M.	24 ♂	"	"	"	4	"		
125	N. K.	24 ♀	Mastitis	"	"	"	"		
126	T. K.	26 ♂	Periproctal abscess	"	"	"	"		
127	K. I.	59 ♀	Intestinitis	"	1,125	1	Unknown	Vomiting	
128	K. N.	48 ♀	Acute submaxillitis	"	1,000	3	Poor		
129	T. N.	29 ♀	Ungonorrheal urethritis	"	500	14	"	Rash	

示すように Pivampicillin 単独では最高4.84, 最低2.06, 平均3.08となった。Pivampicillin に健胃散を併用した場合には3.25ないし1.42, 平均2.59であった。

5. 臨床例について

川崎市立病院の各科協同で行なった臨床治験例は総数129例であった。効果判定の可能であったものは110例であった。そのうちわけを Table 10, 11 に示した。最も例数の多かったのは尿路感染症の31例であり、次いで

気管支炎15例, 扁桃炎10例, 猩紅熱, 蜂窩織炎の各8例などであった。効果の判定は対象疾患が多岐にわたっているため, 一定の基準は設けられなかったため, 各科担当医の判定に従った。なお有効率の算定は有効以上を対象とし, やや有効は無効とみなして計算した。

尿路感染症31例のうち, 単純な急性膀胱炎, 急性腎盂腎炎は24例, 尿流障害や全身の合併症を伴なうもの7例であった。当然のことながら有効例は前者に多く(24例中23例が有効), 後者は無効例が多かった。結局31例の

Table 11 Clinical results classified by diagnosis

Diagnosis	No. of case	Excellent	Good	Fair	None	Unknown	Rate (%)
Urinary tract infection	37	14	12	2	3	6	83.9
Bronchitis	17		6	5	4	2	40.0
Pneumonia	2		1	1			50.0
Lung abscess	1		1				100.0
Tonsillitis	12	1	7	1	1	2	80.0
Pharyngo-laryngitis	5		4	1			80.0
Scarlet fever	11		8			3	100.0
Cholecystitis	3				1	2	0
Pudental phlegmon	8		7		1		87.5
Felon	6		5		1		83.3
Osteomyelitis	4			1	2	1	0
Gonorrheal urethritis	3	2			1		66.7
Acute sinusitis	3	3					100
Chronic sinusitis	3		2		1		66.7
Others	14	1	6		4	3	63.6
Total	129	21	59	11	19	19	72.7

Table 12 Side effects with pivampicillin

	No. of case	Rate (%)
Nausea, vomiting	9	7.0
Gastric indisposition	2	1.6
Bellyache	3	2.3
Diarrhea	1	0.8
Pyrosis	2	1.6
Anorexia	4	3.1
Rash	6	4.7
Total	27	20.9

うち有効26例, 有効率83.9%であった。

扁桃炎, 気管支炎, 肺炎, 肺化膿症のいわゆる呼吸器感染症は合計28例であったが, 著効1例, 有効15例で有効率は57.1%であった。猩紅熱は解熱, 咽頭よりの溶連菌の消失などを目標にして判定したが, 対象とした8例の全例に有効であった。

蜂窩織炎, 瘰癧の軟部組織感染症14例では, 有効が前者7例, 後者5例の12例で, 合計した有効率は85.7%であった。

その他, Table 10 にみられる各種疾患を合計すると, 著効とされたもの21例, 有効とされたもの59例の計80例であり, 110例に対する有効率は72.7%であった。

副作用は Table 12 に示すごとく総投与例数 129 例のうち、27例 20.9%にみられた。これらの大部分は胃部不快感、心窩部痛、嘔気、下痢などのいわゆる胃腸障害で、約半数はあまり強いものでなく、そのまま投与を継続しえた。発疹を呈したものは 6 例 (4.7%) であったが投与

中止により消退した。

肝機能検査として薬剤の投与前後に S-GOT, S-GPT を測定したが、21例のうち両者ともに上昇を示したものの 2 例、S-GPT のみ上昇したものの 1 例がみられた。しかし同時に行なった末梢血検査や腎機能検査に異常を示したものはなかった (Table 13, 14)。

Table 13 Clinical laboratory tests (1) () day examined after administration

No	S-GOT		S-GPT		Al-phos.		LDH		BUN		Creatinine	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	30	25 (4)	15	15 (4)	1.3	1.0 (4)					0.7	0.7 (4)
2	30	23 (7)	25	33 (7)					15.4	14.4 (7)	0.8	1.2 (7)
3	35	30 (7)	35	25 (7)					10.6	13.6 (7)	0.7	0.7 (7)
4	30	30 (7)	35	33 (7)					10.1	9.3 (7)	1.1	1.1 (7)
7	25	26 (7)	35	30 (7)					15.4	14.4 (7)	0.8	1.2 (7)
13	20	25 (5)	30	33 (5)	2.7	2.5 (5)	380	400 (5)				
14	33	30 (5)	15	25 (5)					16.5	14.6 (5)	1.0	1.0 (5)
15	35	40 (5)	35	33 (5)								
17	25	33 (5)	33	35 (5)			350	350 (5)	17.5	10.1 (5)	0.8	0.7 (5)
19	23	23 (7)	23	40 (7)					10.8	12.7 (7)	0.8	0.9 (7)
16	30	25 (5)	25	23 (5)	6.0	3.2 (5)	380	350 (5)				
28	45	40 (7)	35	40 (7)					31.0	13.4 (7)	0.9	1.0 (7)
38									10.6	8.0 (4)	0.9	0.8 (4)
41	60	100(5)	50	90 (5)								
43	45	45 (5)	80	70 (5)	2.9	2.4 (5)						
45	40	35 (5)	50	50 (5)	2.8	2.6 (5)						
48	30	25 (5)	30	30 (5)	2.9	0.8 (5)						
51	33	35 (5)	33	38 (5)	2.5	2.2 (5)						
54	30	65 (5)	33	93 (5)			320	400 (5)				
86	55	35(48)	60	48(48)	10.2	16.4(48)	390	290(48)				
108	35	45 (7)	45	60 (7)					10.1	9.3	1.1	1.1 (7)
118	230	60(20)	120	60(20)					13.1	13.0 (6)		
123											0.9	0.9 (4)

Table 14 Clinical laboratory tests (2) () day examined after administration

No	RBC $\times 10^4/\text{mm}^3$		WBC/mm ³		Platelet $\times 10^4/\text{mm}^3$		Hb (g/dl)		Hematocrit (%)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	421	398 (4)	3,500	5,400(4)	27.7	14.4 (4)	15.0	11.4 (4)		
14	415	345 (5)	4,500	4,000(5)	10.0	10.9 (5)	14.0	11.3 (5)	38	34 (5)
15	348	394 (5)	4,400	4,100(5)	16.0	15.9 (5)	10.2	11.6 (5)		
16	326	354 (5)	9,706	7,000(5)	10.7	10.5 (5)				
17	383	467 (5)	7,300	6,100(5)			12.5	14.0 (5)		
51	536	502 (5)	7,200	6,100(5)			15.3	15.6 (5)		
118	388	421 (6)	14,900	6,600(6)			12.9	14.4 (6)		
123	461	435 (4)	6,000	3,900(4)	33.9	22.2 (4)	14.3	13.4 (4)		

6. ま と め

われわれはAmpicillinの新誘導体 Pivampicillin について基礎的ならびに臨床的検討を加えて次のような結果をえた。

1.) 今回の検討にあたって、新たに病巣より分離された各種細菌35株に対するMICを測定しAmpicillinと比較した。グラム陽性球菌, グラム陰性桿菌ともに耐性菌の頻度は同一であったが, 陰性桿菌群の感受性菌ではAmpicillinの方が一段階低いMICを示すものが多いようであった。

2.) Pivampicillinは経口剤であるが, その特徴として高い血中濃度が得られること, 食事の直後に服用しても血中濃度の上昇が阻害されないことなどがあげられている。われわれはこのことを確認するべく, 健康成人男子7名を対象として, 1週ごとのCross over法によって① Ampicillin 250mg単独, ② Pivampicillin 250mg単独, ③ Pivampicillin 250mgと健胃散1.0の併用の3回, いずれも朝食直後に服用せしめて, 血中濃度と尿中排泄を測定した。Pivampicillin単独の場合, 最高血中濃度は4.30mcg/ml, 7名のピーク値の平均2.63mcg/mlときわめてすぐれた成績を示し, Ampicillinに比して平均3.73倍の上昇がみられた。被験者によってはAmpicillinの約6倍という高い上昇を示すものさえみられた。しかし, その反面Ampicillinでは7名の被験者の血中濃度がほぼ同様な時間的推移を示したのに対して, Pivampicillinでは個体差が強く, 一定の傾向はみられなかった。

Pivampicillin 250mgと健胃散1.0とを併用した場合, 血中濃度はPivampicillin単独よりは多少劣るが, なお高い値を示し, Ampicillinに比し平均3.08倍であった。しかし, この場合, 個体間の差がより顕著にみられた。

尿中排泄はAmpicillinが24時間の総排泄量の平均が16.7%であったのに対し, Pivampicillin単独では平均47.9%, またPivampicillinと健胃散の併用では平均41.9%と高い排泄率を示していた。しかし, ここでもPivampicillin群では個体差が強くみられた。

3.) 臨床例は総計129例で, そのうち効果判定の出来たものは110例, 最も例数の多いのは尿路感染症31例であった。そのほか, 臨床各科領域にわたって各種疾患を対象として検討を加えた。結局110例のうち, 著効とされたもの21例, 有効とされたもの59例, 有効率は72.7%であった。また, 副作用は27例にみられたが, そのうち21例は胃腸障害であった。11例は訴えが強く, 投与を中止したが, ほかの10例は軽症で, そのまま投与を続けた。発疹が6例にみられたが投与中止により消退した。

薬剤投与前後に実施した各種臨床検査のうちS-GOT, S-GPTの上昇が3例にみられたが, そのほかの検査で異常を呈したものはなかった。すでに述べたごとくPivampicillinは食事の直後に服用しても血中濃度の上昇は阻害されないの, 食事直後に投与したり, 牛乳などと一緒に服薬せしめることによって, 副作用の大部分を占める胃腸障害はかなり減少することが期待される。

4.) 薬剤を評価する場合, さらにはほかの類似薬剤との比較をする場合, 有効率がかなり重要な指標となることは事実である。しかし, 有効率の算定には対象とした疾患の種類や重篤度, 薬剤の投与量や投与期間, 効果判定の基準など複雑な因子が介在しているので, 現われた数字のみを単純にとり上げることは必ずしも妥当とはいえない。しかし, 症例数が疾患ごとにある程度以上に達すれば判断の根拠となりうると思われる。

今回のわれわれの検討のうち, 臨床面では総投与例数は129例であったが, 途中脱落例を除くと効果判定の可能であったものは110例であった。しかし, この部門は各科共同で行なったので, 対象疾患の種類は非常に多岐にわたっており, 単一疾患ごとの例数は必ずしも十分ではなかった。また, このような多方面の疾患を同一平面上に集計することは, あるいは適当ではないかもしれない。しかし, 他の多くの施設の発表と合算することによって, より正確な評価をするための一つの資料となるものと思ひ発表した。

参 考 文 献

- 1) VON DAEHNE, W.; E. FREDERIKSEN, E. GUNDERSEN, F. LUND, P. MØRCH, H. J. PETERSEN, K. ROHOLT, L. TYBRING & W. O. GODTFREDSSEN: 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) FOLTZ, E. L.; J. W. WEST, J. H. BRESLOW & H. WALLICK: Clinical pharmacology of pivampicillin. *ibid.*: 442~454, 1970
- 4) JORDAN, M. C.; J. B. DE MAINE & W. M. M. KIRBY: Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. *ibid.*: 438~441, 1970

CLINICAL EXPERIMENT WITH PIVAMPICILLIN

MASATAKA KATSU, IPPEI FUJIMORI, SACHU SHIMADA, TAKAHISA KAWANA,
SHUNICHI ITO, TOSHIAKI SAITÔ, RYÔSEI YAMADA, TAKURO SUGANO,
MASAHIRO SHIBAZAKI, RÔJI UNNO, YASUHIDE YAMAMOTO, HIROSHI
YAMAMOTO, AYA HORIGUCHI, YUTAKA SAKAMOTO, YOSHIO MOTOMURA,
RYONOSUKE MIYAZAKI and RIYOKO ASABA

Antibiotic Research Group, Kawasaki City Hospital

(Clinic of Internal Medicine, Clinic of Pediatrics, Clinic of Surgery, Clinic of Orthopedics, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Clinic of Urology, Clinic of Otorhinolaryngology and Central Laboratory)

The antibacterial activity of pivampicillin and its therapeutic evaluation in the infections of each field were investigated and the following results were obtained.

1) The antibacterial activity of pivampicillin was measured on 35 strains of various bacteria recently isolated from lesions to compare with that of ampicillin. The frequency of resistant bacteria was similar between Gram positive and Gram negative *bacilli*, but the MIC of pivampicillin showed to be frequently lower sensitive to compare with that of ampicillin in Gram negative rods.

2) In 7 healthy male adults, a cross over method was employed every week on 1) ampicillin 250mg alone, 2) pivampicillin 250mg alone, 3) combined use of 250mg of pivampicillin and 1.0g stomachicum, immediately after breakfast; and concentration in blood and excretion in urine were measured. When pivampicillin was administered alone, the highest concentration in blood was 4.30 mcg/ml; and the average serum peak level in 7 subjects was 2.63 mcg/ml, indicating an excellent effect. Compared to ampicillin, the value was 3.73 times higher on the average. In some test subjects, the value was about 6 times as high as that with ampicillin. On the other hand, however, in the use of ampicillin, the concentration in blood of 7 test subjects gave approximately a similar time course. In the use of pivampicillin, individual variation was pronounced; and no definite tendency was noted. when 250 mg of pivampicillin and 1.0 g of stomachicum was used, the concentration in blood was somewhat inferior to the use of pivampicillin alone; but high values were still noted, 3.08 times as high as the value in ampicillin on average.

The average urinary recovery of ampicillin in 24 hours was 16.7%, while 47.9% of pivampicillin was excreted by single administration, and 41.9% by administration combined with digestant.

3) The total number of clinical cases was 116, and urinary tract infection was encountered most frequently in 31 cases. Various diseases in each clinical field were studied further. Among 116 cases, excellent effect was found in 22 and good effect in 60, giving a rate of positive effect of 70.7%. Side effects were seen in 31 cases, and gastrointestinal disturbance was seen in 22. In 12 cases, complaints were so intense that administration had to be discontinued. In 10 other cases, symptoms were mild, and treatment was continued. Eruptions were seen in 6 cases, but disappeared upon discontinuation of administration. Among various laboratory tests conducted before and after drug administration, S-GOT and S-GPT were found elevated in 3 cases; but no abnormalities were seen in other tests.