

Pivampicillin に関する基礎的臨床的研究

岸川基明・山本俊幸・岡田和彦
春日井将夫・花木英和・北浦三郎

名古屋市立大学医学部第一内科学教室

緒言

Pivampicillin (Pivaloyloxymethyl D- α Aminobenzyl-Penicillinate hydrochloride) は Ampicillin にアルキル基 (pivaloyloxymethyl-) を加え、腸管からの吸収性をより高めたもので、経口投与されると生体内で速やかに non-specific esterase の作用によって Ampicillin に加水分解される。本薬剤は消化管からの吸収がきわめてよく、その血中濃度はピーク時で Ampicillin の3倍以上に達し、各臓器へも高濃度に移行するといわれている。したがって、同量では Ampicillin より一層すぐれた治効が期待され、また比較的少量を使用した場合でも Ampicillin と同等かまたは、それに優る効果がえられるのではないかと考えられている。

今回、我々は Pivampicillin について基礎的ならびに臨床的研究を行なった結果について報告する。

抗菌力 (Table 1)

抗菌力については本剤投与時の血清について標準株 [黄色ブドウ球菌 209P 株、寺島株および大腸菌 NIHJ 株、肺炎桿菌 ST101 株、変形菌 OX-19 株、緑膿菌 KH 株、IAM1095 株] に対する抗菌力を測定した。測定には 250 g 前後の雄性 Wistar 系ラットを用い、Ampicillin および Pivampicillin をそれぞれ 30mg/kg 経口投与し、投与 1 時間後に採血し、その血清を Heart Infusion Broth にて 2 倍より 128 倍まで希釈し、その各々に試験菌を接種し、37°C 18 時間培養後、さらに逆培養して完全に菌の発育を認めない希釈倍数をもって血清抗菌力とした。

その結果、黄色ブドウ球菌に対しては 209 P 株および寺島株共に 128 倍希釈時において菌の発育を認めず、128 倍以上の血清抗菌力を認めた。また、Ampicillin においても同様の成績であり、両者に差を認めなかった。

大腸菌 NIHJ 株に対しては 16 倍、肺炎桿菌 ST101 株に対しては 4 倍、変形菌 OX-19 株に対しては 8 倍希釈で菌の発育を認めなかったが、緑膿菌 KH 株、IAM1095 株では 2 倍希釈時において菌の発育を認め、2 倍以下の成績であった。これに対して、Ampicillin においては

腸菌 NIHJ 株および肺炎桿菌 ST 101 株で 4 倍、変形菌 OX-19 株で 2 倍であり、緑膿菌 KH 株および IAM 1095 株に対しては 2 倍以下の成績であった。

以上、血清抗菌力では黄色ブドウ球菌 209 P 株、寺島株および肺炎桿菌 ST101 株、緑膿菌 KH 株、IAM 1095 株に対しては Pivampicillin と Ampicillin の間に差を認めず、大腸菌 NIHJ 株および変形菌 OX-19 株では Ampicillin に対して Pivampicillin が 2 段階優る成績がえられたが、これは使用した血清中の薬剤濃度 (Pivampicillin 3.40 mcg/ml, Ampicillin 1.23 mcg/ml) が異なることから明らかな差とは考えられない。

Table 1 Serum antibacterial activity after oral administration of pivampicillin in rats (30 mg/kg)

Serum concentration	Pivampicillin	Ampicillin
	3.4 mcg/ml	1.23 mcg/ml
<i>Staph. aureus</i> 209P	×128 ↑	×128 ↑
<i>Staph. aureus</i> Terashima	×128 ↑	×128 ↑
<i>E. coli</i> NIHJ	× 16	× 4
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ST-101	× 4	× 4
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	× 8	× 2
<i>Pseud. aeruginosa</i> KH	× 2 ↓	× 2 ↓
<i>Pseud. aeruginosa</i> IAM-1095	× 2 ↓	× 2 ↓

Method :

Pivampicillin and ampicillin were administered orally respectively at a dose of 30 mg/kg to male Wistar rats weighing 200~250 g. and the serum antibacterial activity was measured with the serum 1 hour after the administration (using serum pooled of 1 group of 5 rats).

Serum was diluted with heart infusion broth by two-fold dilution method (2~128 fold), each of them was inoculated the test organism, incubated at 37°C for 18 hours and the growth of bacteria was examined.

血中および臓器内濃度 (Table 2)

Pivampicillin 経口投与時の血清中濃度および臓器内濃度を測定した。測定には体重 250 g 前後の Wistar 系雄性ラット (1 群 5 匹) を用い、本剤の水性溶解液を 30 mg/kg 経口投与し、投与後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間にそれぞれエーテル麻酔下に開腹し、門脈および腹大動脈より採血してそれぞれの血中濃度を比較した。臓器内濃度については各時間毎に肝, 腎, 肺組織 1 g に滅菌生理的食塩水 4 ml を加えて磨砕後, 遠心沈澱し, その上清について測定した。なお, 濃度測定には *B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする平板ディスク法を用い, 標準曲線は pH 7.0 のリン酸緩衝液希釈によって行ない, 同時に行なった Ampicillin の成績と比較検討した。血中濃度についてみると全血, 門脈血いずれも投与後 30 分にピークを認め, 全血 5.1 ± 0.45 mcg/ml に比して門脈血では 12.5 ± 1.69 mcg/ml と著しく高く, 以後経時的に漸減し, 6 時間後でも低濃度ではあるが測定可能であった。Ampicillin においても同様に投与後 30 分にピークを認めたが, その濃度はかなり低く, Pivampicillin の $\frac{1}{2}$ 程度であり, 時間的推移についても 4 ないし 6 時間後には測定

不能であった。

臓器内濃度については Pivampicillin では肝が最も高く, 次いで腎, 肺の順であったが, 肝および腎の間には著明な差はみられなかった。Ampicillin においても肝が最も高く, 次いで腎, 肺の順であるが, その濃度は血中濃度と同様に著しく低濃度であり, Pivampicillin の $\frac{1}{2}$ 程度の値を示した。また, 経時的にみても Ampicillin においては濃度低下がかなり速やかであるのに対して, Pivampicillin ではその減少傾向が緩徐で, 特に腎において明らかであった。

胆汁中排泄 (Table 3)

胆汁中排泄については, MILLER や BRAUER らによって考察された Liver perfusion-aeration apparatus の改良型を用いてラットの剔出肝灌流を行ない, 灌流時の胆汁中排泄量を測定した。灌流条件としては装置内温度は $40 \sim 42^\circ\text{C}$ になる様に調節し, 灌流液圧は 14cm 水柱, 灌流液は生理的食塩水で 1.2 倍に希釈した SD 系ラットのヘパリン処理血液 150 ml を使用した。また, 薬剤は肝灌流開始約 30 分前に灌流液中濃度が 50 mcg/ml になる様に調製使用した。肝ドナーは 24 時間絶食の 250~300 g

Table 2 Serum and tissue concentrations of pivampicillin and ampicillin

Pivampicillin		Dosis ; 30 mg/kg per os Average of 5 Wistar rate \pm S. D.				
	$\frac{1}{2}$	1	2	4	6 hours	
Serum (abdominal aorta)	5.1 ± 0.45	3.4 ± 0.31	0.73 ± 0.23	0.19 ± 0.09	0.08 ± 0.1	
Serum (portal vein)	1.25 ± 1.69	8.4 ± 3.31	2.16 ± 0.77	0.67 ± 0.33	0.16 ± 0.17	
Liver	31.8 ± 14.1	32.2 ± 5.9	8.5 ± 2.4	4.3 ± 1.4	1.11 ± 0.7	
Kidney	27.9 ± 6.3	16.8 ± 1.5	7.1 ± 1.6	2.6 ± 1.3	1.53 ± 1.04	
Lung	2.5 ± 0.6	1.5 ± 0.2	0.3 ± 0.11	0.19 ± 0.01	0.19 ± 0.01	
			mcg/ml,	mcg/w. w. g.		
Ampicillin						
	$\frac{1}{2}$	1	2	4	6 hours	
Serum (abdominal aorta)	2.44 ± 0.57	1.23 ± 0.28	0.41 ± 0.36	0	0	
Serum (portal vein)	10.5 ± 2.17	3.0 ± 0.99	1.13 ± 0.79	0.02 ± 0.02	0	
Liver	1.64 ± 2.8	7.3 ± 1.4	4.2 ± 0.3	0.13 ± 0.12	0	
Kidney	14.1 ± 2.8	7.0 ± 1.3	5.9 ± 2.9	0.39 ± 0.31	0.23 ± 0.04	
Lung	0.56 ± 0.2	0.39 ± 0.19	0.28 ± 0.14	0.19 ± 0.03	0.18 ± 0.01	
			mcg/ml,	mcg/w. w. g.		

Method ; Disc plate method.

Test organism ; *Bacillus subtilis* PCI 219

の Wister 系ラットを用い、平均灌流速度は 2.32ml/肝g/min で、平均胆汁排泄量は 0.08ml/肝g/h であった。濃度測定は *Bacillus subtilis* PCI 219 株を検定菌とする平板ディスク法によって行なった。

Pivampicillin の胆汁中濃度は 2 例の平均値でみると、最初の 1 時間では 1,660mcg/ml、次いで 2 時間目では 740 mcg/ml、3 時間目 216 mcg/ml であった。Ampicillin においても 5 例の平均値で、最初の 1 時間では 1,100 mcg/ml、ついで 2 時間目では 693 mcg/ml、3 時間目 310 mcg/ml であった。経時的推移でみると Pivampicillin では 1 時間目および 2 時間目の胆汁中濃度が Ampicillin に比して高く、これは血中濃度の推移と一致する成績である。

臨床成績 (Table 4, 5)

呼吸器感染症、尿路感染症および胆道感染症に本剤を使用した結果について述べる。症例は 15 才から 72 才にわたる男性 7 例、女性 11 例の計 18 例であり、その内訳は急

Table 3 Biliary concentration of pivampicillin and ampicillin by perfusion technique of isolated rat liver

Pivampicillin (mcg/ml)			
	0~1 hrs.	1~2	2~3
1	1560	800	192
2	1760	680	240
Mean	1660	740	216
mean bile flow 0.08 ml/w. Liver g/hrs.			
Ampicillin (mcg/ml)			
	0~1 hrs.	1~2	3~3
1	960	688	240
2	880	752	392
3	1450	800	340
4	1008	544	184
5	1200	680	392
Mean ± SD	1100 ± 204	693 ± 86	310 ± 84
mean bile flow 0.08 ml/w. Liver g/hrs.			

Table 4 Clinical response of pivampicillin

No.	Name	Sex	Age	Clinical diagnosis	Dose/day	Duration	Clinical response	Side effect
1	K. K.	M	15	Acute tonsillitis	0.5 g	3 days	++	—
2	H. K.	F	29	"	1.0	7	+	—
3	F. N.	F	45	"	1.0	2	++	—
4	Y. M.	M	17	Acute bronchitis	0.5	7	—	—
5	T. K.	M	31	"	0.5	2	?	?
6	S. K.	F	39	Acute bronchitis Chronic nephritis	0.5	7	+	—
7	H. H.	F	59	Acute bronchitis Pulmonary tuberculosis	1.0	22	+	—
8	F. O.	F	60	Chronic bronchitis Diabetes mellitus	0.5	33	+	—
9	H. S.	M	29	Broncho pneumonia	1.0	16	+	—
10	R. M.	F	58	Broncho pneumonia Chronic bronchitis	1.0 0.5	9 9	+	—
11	T. U.	M	67	"	1.0	11	+	+ (skin rush)
12	S. Y.	M	52	Broncho pneumonia	1.0	13	+	+ (systemic itching)
13	S. H.	M	42	"	1.0	5	?	—
14	K. K.	F	53	Broncho pneumonia Carcinoma uter	1.0	14	+	+ (nausea loss of appetite)
15	A. K.	F	63	Broncho pneumonia Bronchiectasis Hypertension	0.5	2	+	+ (pyrosis, loss of appetite)
16	K. T.	F	42	Broncho pneumonia (PAP) Pulmonary tuberculosis	1.0	14	+	—
17	S. I.	F	72	Cholangitis	1.0	7	+	+ (loss of appetite)
18	A. H.	F	42	Acute cystitis	1.0	9	+	—

Table 5 Laboratory findings

No.	Duration (days)	Day of examin.	E. S. R hour	C. R. P	W. B. C.	Haemogram				Urine Protein	B. U. N	S-GOT	S-GPT
						Neut.	Stab.	Seg.	Eosino				
1	3 days	Before		2 +						Redcell ^{##}			
		After 11days								" - +			
		" 25 "		-						" - -			
2	7 days	Before	14		12,700	87	27	60	0			19	18
		After 11days			5,800								
3	2 days	Before			10,200	80	28	51	0			24	24
4	7 days	Before	13	-	4,200					-	15	39	27
		After 7 days	3							-	10	36	24
5	2 days	Before	30	3 +	10,000	59	25	34	1	-		24	24
6	7 days	Before	18	-	8,600	83	60	23	2	+	19	22	17
		After 8 days			8,100	73	10	63	2	+	22	26	15
7	22days	Before	88	6 +	5,000	63	23	40	3	+			
		After 7 days	106	2 +	6,100	48	4	44	1	-	13	21	19
		" 21 "	45	-									
8	33days	Before	6		5,300	52	8	44	2				
		After 18days	23										
9	16days	Before	60	-						+		22	23
		After 18days	9							-		25	29
10	18days	Before	63	6 +	13,100	83	22	60	1	-		40	28
		After 18days	26	-	5,900	60	17	43	1	-		37	34
		" 32 "	13									22	23
11	11days	Before	59	3 +	7,300	76	20	56	4	-		43	25
		After 7 days	22	-	8,100	79	24	55	3				
		" 11 "	10	+	6,000	73	30	43	6	-		23	27
12	13days	Before	34		6,900	64	26	38	0	-	14	19	22
		After 5 days	38		5,800	40	19	20	3	-			
13	5 days	Before	30	2 +	7,500	63	14	49	2	-	15	23	28
		After 10days	32		7,500	67	17	50	0	-	12	24	24
14	14 days	Before	96	+ 2	7,300					-	10	19	
		After 5 days	65		5,800							20	24
		" 11 "	61									22	26
15	2 days	Before	51	+	11,700	76	15	62	8	-	13	23	26
		After 4 days	12		9,800	61	16	45	3	-			
16	14days	Before	56	±	7,600	56	2	54	12	-	17	22	21
		After 8 days	25				5						
		" 15 "			8,100	49	18	44	5	-	17	23	20
17	7 days	Before			8,000	85	18	67	1	-		38	28
		After 7 days									15	28	22
18	9 days	Before								+			
		After 10days								+			
		" 10 "								-			

性扁桃炎 3例, 急性気管支炎 4例, 慢性気管支炎 1例, 気管支肺炎 8例, 総胆管炎および急性膀胱炎の各 1例である。投与量は 1日 0.5~1.0g (4カプセル~8カプセル)で, 1回 1~2カプセルを毎食後および就寝前に投与した。投与日数は 2日~33日間であり, 平均投与日数および投与量は, 11日間 10gである。臨床効果判定は急性扁桃炎については本剤投与 3日以内に自覚症状および他覚的所見の消失したものを著効, 3日以内に改善の認められたものを有効とした。急性気管支炎についてはすべての自覚症状が薬剤投与後 3日以内に著明な改善をみたものを著効, 投与後 3日以内に改善のみられたものを有効, 3日以内に改善の兆がみられないものを無効とした。

気管支肺炎については薬剤投与後 7日以内にすべての自覚症状の著明な改善のみられたものを著効, 7日以内に改善のみられたものを有効, みられなかったものを無効と判定した。総胆管炎の判定は投与 7日以内ですべての自覚症状の著明な改善を著効, 改善の兆のみられたものを有効とした。急性膀胱炎については 3日以内の著明な改善を著効, 改善のみられたものを有効とした。その結果, 著効 2例, 有効 13例, 無効 1例, 不明 2例であった。なお, 症例 5, 症例 13は患者が来院せず, 判定が不明であった。細菌学的には本剤投与前の喀痰中より症例 7, 8において *Strept. viridans* を, 症例 13, 15では *Diplococcus pneumoniae*を, 症例 14では *Neisseria* を分離しているが, 本剤投与後では症例 15において *Strept. viridans* が分離された他は喀痰の細菌学的検査が不明であった。

副作用としては症例 12で全身痒疹, 症例 11で全身にじんま疹様の発疹を認めたので薬剤の投与を中止, また症例 14, 15, 17でそれぞれ食欲不振, 胸やけ, 嘔気等の胃腸症状がみられたが, 症例 17以外は薬剤投与が可能であった。他の症例においては特記すべき副作用を認めなかった。

総括ならびに考察

Pivampicillin は Ampicillin の改良剤であり, nonspecific esterase の作用で Ampicillin に変化するのであるから抗菌力においては差はないといわれている。われわれの行なった血清抗菌力からみると大腸菌 NIHJ 株および変形菌 OX-19 株に対して Ampicillin より 2段階優る成績が得られた。このことは, 抗菌力自体には差はないが同時に行なった血清中の薬剤濃度に差があったため現われた現象にすぎないものと考えられる。また, 黄色ブドウ菌に対してはいずれも 128 倍以上であり, これも稀釈倍数を増せば, 両者間に差が出る可能性もあるが, この 2段階

での差は明らかな差とは考えられない。

血中濃度については, 人において Ampicillin, Pivampicillin の同量を空腹時に投与した場合に Pivampicillin の血中濃度は Ampicillin の濃度の約 3 倍に達すると報告されているが, われわれのラットの実験においては Pivampicillin 投与時の動脈血, 門脈血中濃度はいずれも Ampicillin 投与時の約 2 倍以上の値を示し, 肝, 腎, 肺の臓器内濃度においても 2~3 倍の高濃度であった。このことは Pivampicillin が Ampicillin に比して腸管よりの吸収がかなり良好であることを示唆する成績であると考える。

胆汁中, 排泄については, われわれの成績はラット別出肝灌流という特殊な条件下におけるものであり, 同一レベルで比較することは困難であるが, 3 時間の総量でみると, Pivampicillin 2265 γ , Ampicillin 1709 γ の胆汁中排泄を認め, 理論値に対するパーセントでみると, Pivampicillin 30.2%, Ampicillin 22.8%であり, この差は血中濃度の差に平行すると考えられる。

臨床的には呼吸器感染症を主とする軽症ないし中等症の内科的感染症に使用し, 薬剤投与中に来院を中止した 2 症例を除く 16 例について検討した結果, 著効 2 例, 有効 13 例, 無効 1 例の成績を得た。症例数が少ないためこれだけの成績で結論は出せないが, 中等症以下の症例に対して使用しうる薬剤であると考えられる。

しかし, 副作用としては本剤使用 18 例のうち 2 例に皮膚症状, 3 例に胃腸症状が本剤投与中に出現したが, いずれも本剤の中止または健胃剤の投与により消失した。このことは本剤がペニシリン系薬剤であり, 当然アレルギー反応の出現が考えられる薬剤であることから, 本剤投与に際しては十分に留意する必要があると考える。

また, 本剤の投与前後に血清尿素窒素を測定したものが 4 例, 血清トランスアミナーゼ活性を測定したものが 9 例あるが, いずれも正常範囲内の値であった。

ま と め

以上, われわれは Pivampicillin について基礎的, 臨床的に検討を加え, 下記の結果をえた。

- 1) 黄色ブドウ球菌, グラム陰性桿菌 (大腸菌, 肺炎桿菌, 囊形菌, 緑膿菌) の標準株に対する血清抗菌力は Ampicillin との間に大きな差を認めなかった。
- 2) ラットにおける経口投与時の血中および臓器内濃度は, Ampicillin に比して 3 倍ないしそれ以上の高濃度を示した。
- 3) ラット別出肝灌流時の胆汁中排泄は排泄総量において Ampicillin に比して本剤が有意の差を認めた。経時的な排泄量の推移では血中濃度の推移と類似する成績

をえた。

4) 臨床的には呼吸器感染症を主とする中等症以下の内科的感染症12例に使用し、著効2例、有効13例、無効

1例、不明2例の成績であった。副作用としては2例に皮膚のアレルギー症状、3例に胃腸症状を認めた。

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON PIVAMPICILLIN

MOTOAKI KISHIKAWA, TOSHIYUKI YAMAMOTO, KAZUHIKO OKADA,
MASAO KASUGAI, HIDEKAZU HANAOKI and SABURO KITaura

First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, Medical School

(Director : Prof. MOTOAKI KISHIKAWA)

Laboratory and clinical studies were carried out on pivampicillin and the following results were obtained.

1) Serum antibacterial titers against standard strains of *Staphylococcus aureus*, gram-negative rods (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, and *Pseudomonas aeruginosa*) were not much different between ampicillin and pivampicillin.

2) Concentrations of pivampicillin in blood and organs during oral administration in rats were twice as large or greater than those of ampicillin.

3) Excretion into the bile from removed rat liver under perfusion was significantly greater for pivampicillin than ampicillin. With a change in excretion amounts along with the time course, results similar to a change of concentration in the blood were obtained.

4) This antibiotic was clinically used in 18 cases of infections with less than moderate severity in the field of internal medicine, mainly consisting of respiratory infections. Excellent effects were seen in 2, good effects in 13, no effect in 1 and unknown in 2. As for side effects, skin allergies were seen in 2 and gastrointestinal symptoms in 3.