

Pivampicillin の臨床的検討

後 藤 幸 夫・小 沼 賢

東海通信病院内科

Ampicillin の改良剤である Pivampicillin は経口投与されると、生体内ですみやかに nonspecific esteraseにより Ampicillin に加水分解され、消化管からの吸収がきわめてよいこと、血中濃度が Ampicillin に比し数倍高く、各臓器へも高濃度に移行する点が注目されている。したがって、臨床的にも、Ampicillin に比し少ない投与量で同等の効果が期待される。私共は Pivampicillin 125mg のカプセル剤を使用し、比較的少量投与による臨床効果および副作用について検討するとともに、従来から使用してきた Ampicillin 250mg のカプセル剤と対比して考察した。

臨床効果 (Table 1)

対象症例は肺化膿症1例、気管支肺炎3例、急性気管支炎11例、急性扁桃腺炎10例、急性膀胱炎1例、計26例である。

Pivampicillin の投与は No. 5 の1例をのぞいたすべての症例に、1日量を4分し、毎分後および就寝前にコップ1杯の水と共に服用するように指示した。就寝前にも軽食をすすめ、その後服用することを指示した例もある。いずれもできる限り胃腸障害を少なくする配慮からである。症例 No. 5 は、あらかじめ胃腸障害が予想され、しかも軽症だったので1日3回投与毎食後として使用した。

投与量は肺化膿症、気管支肺炎、急性膀胱炎の症例は8cap. (1,000mg/日) 投与し、急性気管支炎、急性扁桃腺炎の症例では8cap./日または4cap. (500mg/日) 投与を行なった。この両群は、疾病の軽重によって投与量を変えたのではなく、臨床治験前半は8cap. 投与、後半は4cap. 投与としたものである。投与期間は最高22日、最低2日であるが、多くの場合7日投与を原則とし、その時点で臨床効果を判定した。

なお、併用薬剤は高熱ある場合のみ、解熱剤を1日間だけ使用した。

臨床効果の判定はすべての自他覚的症狀が薬剤投与後3日以内に改善著明なものを著効、投与後3日以内に改

善したものを有効、投与後3日以内に症状改善の兆のないものを無効、治療期間を通じて効果が判定できないものを不明とすることを原則としたが、副作用のため他剤に変更した場合には、中止した時点で臨床効果を判定し、臨床症状および検査成績に改善の認められたものは有効とし、改善の兆のないものは無効とした。

臨床効果は肺化膿症1例では無効、気管支肺炎3例中、著効1例、有効1例、不明1例であった。急性気管支炎では11例中、著効1例、有効8例、無効1例、不明1例の成績であり、急性扁桃腺炎では10例中、著効4例、有効6例で、全例にすぐれた治癒成績を示した。急性膀胱炎1例には有効であった。

以上のごとく、急性気管支炎、急性扁桃炎などの上気道感染症では21例中、著効5例 (23.8%)、有効14例 (66.6%)、計90.4%の有効率であった。肺化膿症、肺炎、膀胱炎は症例が少なく、その効果についての言及は不可能であるが、少なくとも重症感染症には注射投与ができないので効果が期待しにくい印象であった。また、急性気管支炎、急性扁桃炎における8cap. 投与群と4cap. 投与群との間に、効果の面では有意差は認められなかった。

臨床検査成績 (Table 2)

臨床検査は主に炎症の程度およびその推移をみる目的で、白血球数、血沈、CRP、ASLO 値を検査し、一方、薬剤の副作用を検討する目的で、赤血球数、Hb、GOT、GPT、Al-P、尿蛋白、クレアチニン、BUN を検査した。検査時期は来院時の薬剤投与前と、薬剤投与後7日目を原則としたが、治験前半では必ずしも検査しなかった項目もあり、表ではその部分を空白とした。

1) 白血球数

肺化膿症、気管支肺炎では白血球増多が認められ、No.1、No.2 はかなり重症であった。従って、白血球数の改善も悪い。急性気管支炎では白血球数増加を示す症例は少なく、No. 11 のみ増多を認めた。No. 12 は薬剤投与7日後に白血球増多を示しているが、自覚症状

Table 1 Clinical response to pivampicillin therapy

Case No.	Subject	Age	Sex	Clinical diagnosis	Organisms isolated	Daily dose	Duration of medication (day)	Clinical response	Side effects
1	M.M.	26	f.	Pulmonary suppuration	Gram-pos. cocci	125mg 8cap.X4	2 days	Poor	—
2	S.E.	40	m.	Bronchopneumonia	<i>α-Streptococcus</i>	8cap.X4	22days	Excellent	—
3	N.K.	24	m.	"	unknown	8cap.X4	6 days	Good	Nausea (necessitated alteration to other medicaments)
4	H.I.	44	m.	"	<i>Staph. aureus</i>	8cap.X4	2 days	Unknown	Eruption (developing over legs on day 2 and subsiding in 3days) ; replaced with other medicament.
5	T.T.	27	m.	Acute bronchitis	unknown	6cap.X3	7 days	Good	—
6	K.N.	18	m.	"	unknown	8cap.X4	3 days	Good	—
7	M.M.	31	f.	"		8cap.X4	10days	Poor	Nausea, Vomiting (displaced with other medicament)
8	W.Y.	76	m.	"	unknown	8cap.X4	2 days	Unknown	G.I. Disorder (feeling of a foreign body in the esophagus)
9	H.M.	45	f.	"	unknown	8cap.X4	11days	Good	—
10	K.S.	55	m.	"	<i>α-Strept. hemolytic</i>	4cap.X4	7 days	Good	Pyrosis
11	K.M.	32	m.	"	unknown	4cap.X4	7 days	Good	Eruption over limbs on day 3 after discontinuation of medication
12	K.Y.	46	m.	"	unknown	4cap.X4	7 days	Excellent	Generalized Skin Rash and gastric discomfort on day 2 after discontinuation of medication
13	K.K.	34	f.	"	<i>Staph. aureus</i>	4cap.X4	7 days	Good	Eruption & Nausea on day 2 after discontinuation of medication
14	N.I.	41	m.	"	<i>Staph. epid.</i>	125mg 4cap.X4	7 days	Good	—
15	T.T.	41	f.	"	<i>α-Strept. hemolyticus</i>	4cap.X4	7 days	Good	Eruption over limbs & Anorexia on day 2 after discontinuation of medication
16	T.A.	37	m.	Acute tonsillitis	unknown	8cap.X4	2 days	Good	Skin rash over trunk and limbs on day 2 of medication
17	S.K.	19	m.	"	unknown	8cap.X4	9 days	Excellent	—
18	M.H.	31	m.	"	unknown	8cap.X4	8 days	Good	—
19	K.T.	33	f.	"	unknown	8cap.X4	6 days	Good	Gastric malaise
20	T.U.	18	m.	"	<i>Staph. aureus</i>	4cap.X4	7 days	Excellent	—
21	O.G.	27	m.	"	<i>Staph. aureus</i>	4cap.X4	7 days	Good	Nausea, Vomiting, Gastric malaise & Transient elevation of serum GPT
22	T.I.	31	m.	"	<i>Staph. aureus</i>	4cap.X4	3 days	Good	—
23	Y.S.	34	m.	"	<i>Staph. epid. Strept. hemolyticus</i>	4cap.X4	7 days	Excellent	Eruption over limbs on day 3 after discontinuation of medication
24	W.H.	37	f.	"	<i>Strept. hemolyticus</i>	4cap.X4	7 days	Excellent	—
25	S.K.	32	m.	"	<i>Strept. hemolyticus</i>	4cap.X4	7 days	Good	Gastric malaise & Anorexia
26	U.F.	62	m.	Acute cystitis & chronic renal failure	Gram-neg. bacilli	8cap.X4	8 days	Good	—

Table 2 Laboratory findings before and after pivampicillin therapy

Patient No.	Age (yr.)	Sex	B : before therapy										A : after therapy												
			WBC (per mm ³)		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/100 ml)	erythrocyte sedi- mentation (mm in 1 hr)		CRP		ASLO		S-G O T		S-G P T		Alkaline phosphatase (Bessy-Lowry m.u. or King-Armstrong u.)		Urinary protein		Creatinine		BUN (mg/100ml)		
			B	A			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
1	26	f.	12100	359	395	11.2	11.8	80							22	18	4	44	46	(-)	(-)				9.2
2	40	m.	11700	8900	410	406	13.6	13.6	60	9*(on 15th day)					32	22	10	65	60	(-)	(-)				9.7 12.5
3	24	m.	7600					20	38						70	38	24	51	50	(-)	(-)				14.9 9.8
4	44	m.	8900		421		14.0		20	28					26			23							13.2
5	27	m.	5700		501		17.5		3						31			90		(±)	(-)				9.5
6	18	m.	4000		486				6						19			74		-					9.2
7	31	f.	5400		402		12.5		9						25	17	8	42		(-)	(-)				12.2
8	76	m.	8300						65																
9	45	f.	3100		440		15.2		51						52			76		(±)	(-)				13.2
10	55	m.	5400	6000	498	503	16.8	16.4	6		(-)	(-)	125	50	33	42	18	23	7.5	8.0	(-)	(-)	1.31	1.23	10.7 11.5
11	32	m.	9100	6900	454	461	14.0	14.4	22		(+2)	(-)	12	166	18	22	14	18	7.0	7.0	(-)	(-)	1.24	1.18	9.0 14.0
12	46	m.	5400	9000	432	432	14.7	14.0	59	23	(+3)	(+1)	125	166	17	18	7	4	8.0	7.5	(-)	(-)	1.30	1.14	11.8 15.7
13	34	f.	7100	4200	393	413	12.2	12.2	9	20	(-)	(-)	12	100	19	20	10	10	4.5	4.5	(-)	(-)	1.11	1.00	10.2 9.8
14	41	m.	7700	7800	433	446	13.1	14.0	5	7	(-)	(-)	250	333	20	20	8	15	7.5	8.0	(-)	(-)			10.4 11.0
15	41	f.	6800	5600	429	430	14.4	14.1	42	18	(-)	(-)	50	100	49	29	25	20	6.0	5.5	(±)	(-)	1.25	1.05	11.5 9.2
16	37	m.	15000		420		15.6		22		(+6)				114			70		(±)					10.2
17	19	m.	10300	5900	498		15.0		25	34	(+6)		50	100	19			122		(++)	(±)				15.9
18	31	m.	8900	4500	414	420	14.0	14.9	28	14					36	20		59	59	(+)	(-)				11.8 12.5
19	33	f.	15400	7600	279	377	12.6	13.0	70	35					15	8		52	56	(-)	(-)				13.0 9.3
20	18	m.	9500	5200	414	422	13.6	15.0	20	38	(+3)	(±)	50	12	17	17	5	12	5.0	5.0	(-)	(-)	1.25	1.29	11.1 10.2
21	27	m.	7500	5400	510	466	14.9	14.9	25	4	(+2)	(-)	50	12	32	42	39	73	10.5	9.5	(-)	(-)	1.01	1.02	14.7 12.6
22	31	m.	7300	6800	464	452	14.4	14.6	4		(-)		125		29		17		7.5		(±)	(-)	1.38		10.7
23	34	m.	12700	6100	462	426	14.9	14.6	45	17	(+3)	(-)	100	50	24	20	19	12	9.0	7.0	(+)	(-)	1.58	1.48	18.0 14.0
24	37	f.	13000	7300	401	414	12.6	12.6	10	58	(+5)	(-)	250	100	13	24	1	6	4.5	4.5	(±)	(-)	1.17	1.15	8.1 8.2
25	32	m.	12100	5800	476	470	15.2	15.0	27	18	(+3)	(+1)	166	50	38	32	29	32	6.5	6.0	(+)	(-)	1.50	1.30	10.6 12.2
26	62	m.	7700		311		70%		22						29			60		(+)	(+)				43 44

赤沈, CRP などの改善は顕著であり, 炎症の悪化によるものとは考えがたく, 他の因子の関与によるものと推定される。急性扁桃炎では明らかな白血球増多を認めるものが10例中8例で, 比較的重症の症例が対象となっている。7日後の検査ではすべての症例が正常化しており, 薬剤の有効性を反映している。全般に, 本剤の副作用によると考えられる白血球数の減少は認められなかった。

2) 赤血球数

赤血球数は薬剤投与後減少する例はほとんどなく, No. 1, No. 10, No. 11, No. 13, No. 14, No. 18, No. 19, No. 20 のように, わずかながらむしろ増加している症例の多い点が注目される。

3) Hb

検査前後でほとんど差がなく, 薬剤の影響はないと考えられる。

4) 赤沈

赤沈値は白血球増多を示した症例にほぼ一致して亢進が認められたが, 炎症所見としては遅れた反応を示すのが一般的であり, 薬剤投与7日目の検査で悪化を示す例も認められた。なお, No. 2 の血沈値9は薬剤投与7日目のものではなく15日後のものである。No. 12, No. 15, No. 18, No. 19, No. 21, No. 23, No. 25 の症例では薬剤7日間の投与で血沈値もかなりの改善を示す成績であった。

5) CRP

一般に CRP は血沈値と平行するといわれるが, 血沈値よりも早く炎症所見を反映し, 薬剤投与7日目には正常化している例が多い。

6) ASLO

起炎菌との関連が最も問題となるが, 異常に高値を示す症例はなかった。

7) GOT, GPT

薬剤使用前後の, GOT, GPT は No. 21 をのぞいて有意の差を認めなかった。No. 21 では使用後 GPT が73と異常値を示しているが, 薬剤の副作用とする根拠に乏しく, 追跡した結果, さらに7日後の検査では47と改善した。全体として薬剤の影響はほとんどないという印象であった。

8) Al-P

治験前半は Autoanalyser により測定したため, Besy-Lowry mu の単位で, King-Armstrong 単位の約10倍の値で表示されている。治験後半は用手法により検査して King-Armstrong 単位で表示している。薬剤使用前後で有意差の認められた症例はなかった。

9) 尿蛋白, クレアチニン, BUN

腎機能に対する影響を検討する目的で検査したが, 尿蛋白陽性を示した例は熱性蛋白と考えられ, 薬剤投与7日目には No. 26 をのぞいてすべての例に改善が認められた。クレアチニン, BUN 値は No. 26 の慢性腎不全に合併した膀胱炎の症例も含めて, すべての症例で使用前後に有意の差を認めなかった。

分離菌(起炎菌) (Table 1)

呼吸器感染症において喀痰より検出される菌を起炎菌と推定するには多くの問題があるが, *α-Streptococcus* および *Staphylococcus aureus* が検出された。急性扁桃炎では膿栓を認める症例を選択し, 膿栓を培養して *Staphylococcus aureus* を3例に, *α-hemolytic Streptococcus* を3例に検出し, 薬剤投与7日目には全症例膿栓が消失した。

副作用

症例26例中14例(53.8%)に何らかの副作用が認められた。副作用は胃腸障害と発疹の2群に大別される。胃腸障害は悪心, 嘔吐, 胸やけ, 胃部不快感が主体であるが, No. 8 のごとく76才の老人は食道部から胃にかけて「石を飲んだようだ」と異物感を訴えた。服用方法を工夫したにもかかわらず, 従来の Ampicillin よりも胃腸障害を訴える人が多く, 程度も強いという印象であった。8cap. 投与群と4cap. 投与群との間に, 胃腸障害の出現についてはほとんど差異を認めなかった。Pivampicillin によると思われる発疹は26例中7例(26.9%)に認められた。発疹は四肢に多く出現し, 掻痒感を伴ない丘疹状で, 大きさは粟粒大, 米粒大のものが多かった。発疹の出現時期はかなり特徴的で, 8cap. 投与群は No. 4, No. 16 のごとく, 投薬開始後2日目に出現し, 4cap. 投与群は No. 11, No. 12, No. 13, No. 15, No. 23 のごとく7日間の投薬終了後2~3日してから出現する傾向を示した。

Pivampicillin 投与中止後継続して他の抗生剤を使用した例もあり, 他の薬剤による発疹も考慮したが, 発疹の出現部位, 性状は8cap. 投与群に現われたものと同一視され, Pivampicillin の関与が大きいと推定された。発疹はいずれも3~5日間で自然に消褪し, 臨床経験するアレルギー性の薬疹ほど重篤な感じを与えなかった。しかし, Pivampicillin と発疹との因果関係, そのメカニズムについて今後十分検討する必要があると思う。

生化学的検査では26例中1例に GPT の軽度上昇を認めたが一過性であり, Pivampicillin の副作用によるものかどうかについてはさらに多くの症例について検討する必要がある。

ま と め

上気道感染症を主体とする26症例に Pivampicillin を使用し検討した結果、次の結論をえた。

1) 急性気管支炎、急性扁桃腺炎の21例では著効5例(23.8%), 有効14例(66.6%)の成績であり、有効率90.4%であった。125mg 8 cap./日投与群と4cap. 1日投与群との間に臨床効果の違いは認められず、比較的軽症の症例では Ampicillin より少量で同等の効果が期待

される印象であった。

2) Pivampicillin は Ampicillin より副作用発現頻度が多い印象であった。26例中14例(53.8%)に何らかの副作用が認められ、胃腸障害と発疹が主体であった。

3) Pivampicillin に起因すると思われる発疹は8cap./日投与群では薬剤投与2日目に、4cap./日投与群では薬剤投与9日ないし10日目に出現し、四肢に多く、掻痒感を伴った丘疹であるが、3日ないし5日で自然消褪する傾向がみられた。

CLINICAL STUDIES ON PIVAMPICILLIN

YUKIO GOTO and MASARU ONUMA

Department of Internal Medicine, Tokai Teishin Hospital

Pivampicillin was used in 26 cases, mainly consisting of upper respiratory infection, and the following results were obtained.

- 1) In 21 cases of acute bronchitis and acute tonsillitis, excellent results were obtained in 5 (23.8%), good results in 14 (66.6%), positive results rate being 90.4%. Between the group receiving 8 capsules containing 125mg/day, and the group receiving 4 capsules/day, no difference was noted in clinical effects. In milder cases, a smaller amount of pivampicillin may give similar results as with ampicillin.
- 2) Pivampicillin seemed to give rise the side effects more frequently than ampicillin. In 14 of 26 cases (53.8%), some side effects were noted mainly consisting of gastrointestinal disturbance and eruption.
- 3) Eruption probably due to pivampicillin appeared on the second day of drug administration in the group receiving 8 capsules/day, and on the 9th to 10th day of drug administration in the group receiving 4 capsules/day. Papules with itching were observed frequently on the extremities, but tended to subside spontaneously after 3 to 5 days.