

Pivampicillin に関する検討

大久保 滉・岡本 緩子・右馬 文彦・牧野 純子

関西医科大学第一内科学教室

はじめに

デンマークのレオ社で開発された Pivampicillin は Ampicillin にアルキル基を加えた、熱や酸に安定な抗生剤である。

今回、私共は 1 カプセル中に Ampicillin として 125mg 力価を含有する Pivampicillin 内服剤を臨床的に使用して、その効果を検討する一方、Pivampicillin の臨床分離株に対する感受性をもしらべたので、あわせて報告する。

感受性検査

病巣より分離した菌および教室保存の菌株について Pivampicillin の MIC を測定した。方法は日本化学療法学会標準法¹⁾によった。

Staph. aureus : まず、その 209 P 株の MIC は 0.4mcg/ml で、病巣分離の *Staph. aureus* の 55 株のうち 13 株が 0.1~0.4mcg/ml の高度感受性を示し、一方、12 株が 100mcg/ml 以上の耐性で、他の 33 株がその中間にあった。

別の *Staph. aureus* 保存株 28 株につき、ほかの Penicillin 系抗生剤と比較すると、MIC 0.05 以下の感受性株をもつものは PC G (10 株) だけで、Aminobenzylpenicillin (ABPC) は 0.1mcg/ml の MIC のものが 9 株である。一方、Methylphenyl-isoxazolyl-penicillin (MPIPC) はすべての株が 0.1~1.6mcg/ml に、また Dime-thoxyphenyl-penicillin (DMPPC)

は 0.1~0.4mcg/ml にあり、この二者では耐性株は認めえなかったが、PC G では 12 株、ABPC では 10 株、Pivampicillin では 9 株が 100mcg/ml 以上の耐性を示し

Fig. 1 Distribution of MIC (*Staph. aureus* 28 st.)
Distribution of MIC

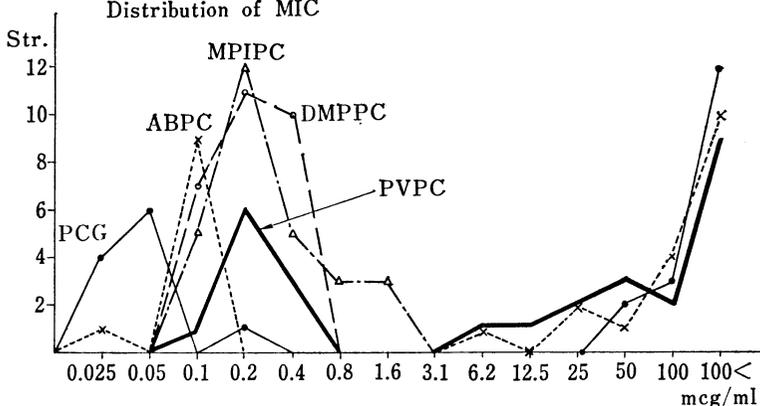
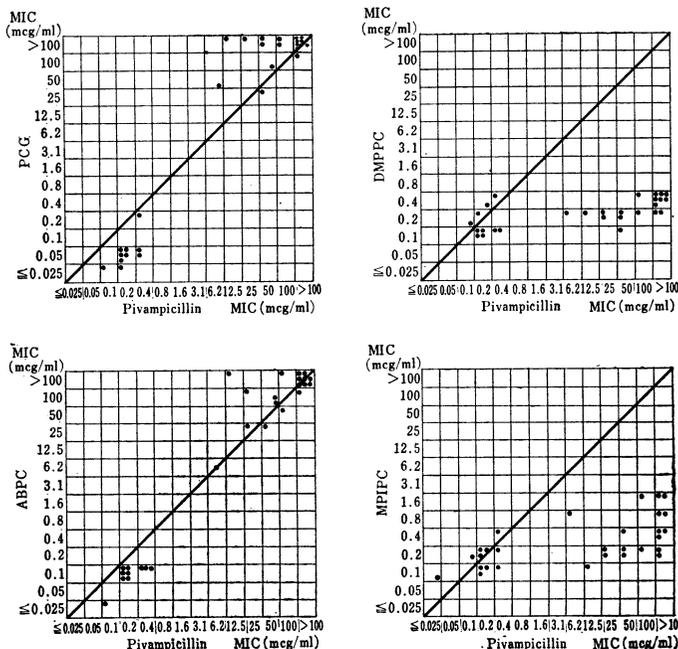


Fig. 2 Cross sensitivity (*Staph. aureus* 28 st.)



た (Fig. 1)。

つぎにそれぞれの株について cross sensitivity をみると、感受性株では ABPC が Pivampicillin より、その MIC がよいが、耐性株では Pivampicillin の方が ABPC よりよいものがある。PC G でも ABPC と同様な傾向にあった。また感受性株では、MPIPC および DMPPC は Pivampicillin とした感受性を示すが、MPIPC および DMPPC は Pivampicillin 耐性株に対しても、それぞれ 1.6 mcg/ml 以下、0.4 mcg/ml 以下の MIC を示す (Fig. 2)。

E. coli 2株は 12.5 mcg/ml, *Klebsiella* 3株はすべて 100 mcg/ml 以上の耐性, *Sarcina lutea* の1株は 0.1 mcg/ml, *Bacillus subtilis* PIC-219 株は 0.4 mcg/ml の MIC を示した。

Pivampicillin は体内では、すみやかに ABPC に変化するが、この変化は試験管内でもおこるとされている。

したがって、上記の成績は Pivampicillin そのものの作用ということではできず、ABPC の抗菌力が大きな部分を占めていると考えられる。しかし、ABPC との cross sensitivity をみると若干のくい違いを示した。これは ABPC が時間とともにできてくるためか、あるいは Pivampicillin そのものの抗菌力が ABPC と異なるためか、いずれかによると考えられる。しかし、PC G, ABPC

に対し 100 mcg/ml 以上の耐性株の一部が Pivampicillin に弱いながらも感受性を示したことは Pivampicillin の特性を示すものかもしれない。

臨床使用成績

Pivampicillin を急性扁桃炎 3 例、咽頭気管支炎および気管支炎 4 例、膀胱炎 1 例の計 8 例に使用した。

症例 1 ♂ 22 急性扁桃炎

37°C 台の発熱、咽頭痛を伴う第 II 度の扁桃肥大をきたし、咽頭菌培養で *Hemophilus parahemolyticus* を検出した。本例に Pivampicillin 1 日 3 カプセル 8 日間の使用により諸症状の改善をみた。

症例 2 ♂ 23 急性扁桃炎

39°C 近い発熱、咽頭痛をきたし、扁桃は著明に腫大し、CRP も 3 mm 陽性であった。Pivampicillin 1 日 4 カプセル 9 日間の使用で全治した。なお、咽頭からは *Staph. aureus* が検出された。

症例 3 ♂ 30 急性扁桃炎

発熱は認めなかったが、扁桃腫大、発赤があり、咽頭痛が著明で、咽頭より *Hemophilus parahemolyticus* を証明した。Pivampicillin を 5 日間内服させ有効であった。

症例 4 ♂ 25 咽頭気管支炎

Table 1 Clinical response of acute infections.

No.	Name	Age	Sex	Diseases	Isolated bacteria. (Sensitivity)	Dosage			Res- ponse	Side effect
						Cap.	Days	Total		
1	S. M.	22	♂	Tonsillitis	<i>Hemophilus parahemolyticus</i> ABPC ‡	3	8	24	+	
2	M. T.	23	♂	Tonsillitis	<i>Staph. aureus</i> ABPC ‡	4	9	36	+	
3	Y. K.	30	♂	Tonsillitis	<i>Hemophilus parahemolyticus</i> ABPC ‡	4	5	20	+	
4	H. N.	25	♂	Pharyngo- bronchitis	Pharynx : <i>Neisseria</i> ABPC ‡ Sputum : <i>Staph. aureus</i> ABPC ‡	4	8	32	+	
5	H. M.	21	♂	Pharyngo- bronchitis	<i>Neisseria</i> ABPC ‡	4	7	28	+	
6	N. A.	20	♂	Bronchitis	<i>Hemophilus. hemolyticus</i> ABPC ‡	3	5	15	+	
7	F. O.	64	♀	Bronchitis	<i>Enterobacter</i> ABPC +	3	7	21	-	Nausea
8	K. K.	63	♀	Bronchitis		4	12	48	+	
9	H. K.	57	♀	Cystitis	<i>E. coli</i> ABPC ‡	4	12	48	+	

咽頭痛，咳嗽および喀痰をきたして来院，咽頭より *Neisseria* 属菌，喀痰より *Staph. aureus* を証明し，Pivampicillin の8日間の内服により治癒せしめた。

症例 5 ♂ 21 急性咽頭気管支炎

微熱，咽頭痛，咳嗽および喀痰をきたし，扁桃肥大をみとめ，喀痰より *Neisseria* 属菌を検出した例で，Pivampicillin 使用4日目より喀痰以外の症状が消失し，7日間の投与で治癒した。

症例 6 ♂ 20 急性気管支炎

来院時 37.5℃ の発熱，白血球数 11,400 で胸部X線で

肺斑理の増強をみとめ，喀痰より *H. hemolyticus* を検出した。Pivampicillin を5日間使用するも症状軽減せず，なお発熱が持続し，食思不振および悪心を伴うようになって中止した。

症例 7 ♂ 64 急性気管支炎

喀痰中より *Enterobacter* を証明し，赤沈が1時間35mmと亢進していた。本例に Pivampicillin を7日間使用して諸症状が軽快した。

症例 8 ♀ 63 慢性気管支炎

来院約1週間前より咳嗽，喀痰あり，3日前より喀痰

Table 2 Laboratory data (B ; before administration)
(A ; after administration)

	No. 3		No. 4		No. 6		No. 7		No. 8		No. 9	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
Hb%	88		91		114	104	64	71	73	76	72	75
E×10 ⁴	423		472		553	501	348	380	354	367	377	380
L	8,000		5,600		11,400	8,000	5,200	4,100	3,600	4,900	7,200	5,300
N	21	48	8	41	5	8	6	5	8	7	25	13
Ly	24		44		60	50	50	50	33	50	40	40
Mo	4		4		2	6	1	2	7	4	5	4
B	0		0		1	1	1	0	0	0	0	1
E	3		4		9	3	1	0	0	0	1	3
GOT		19		17	20		22	28	45	30	12	13
GPT		27		8	9		13	16	28	14	4	10
ALP		7.3		6.9	7.7		7.5	7.5	13		7.8	
ChE		4.7		4.4							5.7	
TTT		5.6		2.0			2.0	2.0	2.0	2.0		
ToB		0.6		0.8								
LAP				180								
LDH				170			310	280				
T P				7.9								
ZTT				6.6	7		5					
CoR				3	3		2(3)	3				
CdR				7(8)	7							
BUN				10			17	17	17	11		
Creat				1.0						0.7		
U. acid				4.9								
Ca				4.9								
Mg				1.8								
P				3.3								
R A	-		-		-						-	
CRP	-		-		-						2mm	-
ASLO	50		100		100						125	
ESR			7				48	10	27	9	47	18

はまったく出なくなりましたが、37°C台の発熱をきたし、本院を訪れた。当時、赤血球沈降速度1時間47mm, CRP 2mmであった。本例に Pivampicillin を使用し、投与後6日目より諸症状が軽快し、12日間で全治した。

症例 9 女 57 急性膀胱炎

排尿痛および残尿感を主訴として来院、Pivampicillin の使用により漸次、諸症状の軽快をみた。

以上の症例の一覧が Table 1 である。表に示したように分離菌の ABPC に対する感受性(ディスク法)は症例7の *Enterobacter* が(+)で、他はすべて(卍)であった。

なお、ほかの3~4例の患者に本剤を使用したのが以後来院せず、効果判定が不能であった。

経過を観察しえた8例のうち気管支炎の1例が食思不振、悪心をきたして中止し(使用5日目)、無効と判定した以外、特に副作用と認むべきものはなく、ほかはすべて有効であった。

考案ならびに結び

Pivampicillin は内服により速やかに nonspecific esterase の作用により分離されて Ampicillin となり²⁾、し

かもその血中濃度は、従来の ABPC より速く上昇し、かつ 3.4~3.7 倍になるとの報告もあり³⁾、臨床効果が期待された。実際、私共も上気道感染や膀胱炎に使用し、ほぼ予想どおりの結果をうることができた。また一方、臨床分離菌または教室保存菌、とくに *Staph. aureus* について感受性検査を行ない、ほかのペニシリン系抗生物質と比較した。

文 献

- 1) 石山俊次, 上田泰, 桑原章吾, 小酒井望, 古屋暁一, 紺野昌俊, 藤井良知: 最小発育阻止濃度測定法の標準化について. *Chemotherapy* 16 (1): 98~99, 1968
- 2) KLEIN J. O. & M. FINLAND: Ampicillin: activity *in vitro* and absorption and excretion in normal young men. *Amer. J. Med. Sci.* 245: 544~555, 1963
- 3) DAEHNE, W. VON; 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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PIVAMPICILLIN

HIROSHI OKUBO, YURUKO OKAMOTO, FUMIHIKO UBA and JUNKO MAKINO

The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical School

It has been reported that pivampicillin is rapidly hydrolyzed to ampicillin by nonspecific esterase in the body, the blood concentration reaches its peak earlier than ampicillin, and the peak concentration is between 3.4 and 3.7 times higher than the peak with ampicillin.

Pivampicillin was administered in the patients of respiratory tract infection and cystitis to obtain the result expected. On the other hand, pivampicillin is compared with the other antibiotics of penicillin family, as to sensitivity of clinically isolated strains, especially *Staph. aureus*.