

## Pivampicillin にかんする基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・尾崎達郎・羽田 同

浅井 俱和・川合 煇英・久保 研二

大阪市立大学医学部第一内科学教室  
(主任: 塩田憲三教授)

デンマーク, レオ社において開発された Pivampicillin は Ampicillin (以下 ABPC と略す) の Pivaloyloxymethyl-ester であり, 経口投与に際して, 同一力価の ABPC 投与と比較して 2~3 倍高い血中 ABPC 濃度を示すことが特長とされている<sup>1)2)3)</sup>。

本剤について, 健康成人に経口投与した場合の血中濃度の推移と尿中排泄量を測定するとともに, 内科系感染症に対する治療効果を検討したので, それらの成績を報告する。

## I 吸収ならびに排泄

健康成人 4 名を対象とし, 2 名には 250mg 力価の Pivampicillin を, 他の 2 名には 500mg 力価の Pivampicillin を, それぞれ朝食後 2~3 時間に, 約 100 ml の冷水とともに服用させ, 投与後 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間および 6 時間目に採血し, 分離した血清について ABPC 力価の測定を行なった。一方, 投与後 6 時間までの尿中 ABPC 濃度および尿量より ABPC 排泄量を測定した。

ABPC 濃度の測定は枯草菌 PCI-219 株を検定菌とした重層法で行ない, 血清は希釈せず, そのまま重層し, ヒト血清希釈の標準曲線より濃度を算定し, 尿は pH7.0 磷酸緩衝液で 20 倍および 40 倍に希釈して重層し, 磷酸

緩衝液希釈の標準曲線を用いて抗生剤濃度を算出した。

成績は Table 1 に示すごとくで, 血清中濃度のピークに到達する時間は, ABPC 経口投与の場合に<sup>4)</sup>比較して短く, 投与後 30 分あるいは 1 時間後に最高値を示すが, その値にはかなり個人差が認められる。すなわち, 250 mg 投与の No. 2 においては 30 分値, 6.0 mcg/ml, 1 時間値 4.1 mcg/ml ときわめて高い値を示し, No. 1 においても ABPC 500mg 経口投与の場合<sup>4)</sup>に近い値であるが, 一方 500mg 投与の 2 例は, いずれも同量の ABPC 投与の成績<sup>4)</sup>にほぼ等しい値か, あるいは, かえって低い値を示した。以上の結果, 250mg 投与と 500mg 投与の間に Dose response がみられなかった。

投与後 6 時間内の尿中回収率は, 高い血清中濃度を示した 250mg 投与の 2 例においては, 71.6% および 58% と, ABPC 経口投与時の尿中回収率<sup>4)</sup>より高い値を示したが, 500mg 投与の 2 例では 36.4% および 22.2% と, ABPC<sup>4)</sup>に比較して, やや低い値を示した。

以上, Pivampicillin 経口投与時の 4 例の血清中濃度ならびに尿中排泄の成績よりみて, 本剤は, ABPC に比較して, 消化管よりの吸収性の向上に伴い, 高い血中濃度と尿中排泄量の増加のみられる場合もあるが, ABPC とほとんど差のない場合もあり, その吸収にかなりの個人差が存在するようである。

Table 1 Serum antibiotic levels and urinary excretion after a single oral administration of pivampicillin in healthy volunteers

Volunteer				Dosing of pivampicillin	Serum levels (mcg/ml)					Urinary excretion (0~6 <sup>h</sup> )	
No.	Age	Sex	body weight (kg)		30'	1°	2°	4°	6°	Dose	Recovery rate
1	31	m	54	250mg*	2.1	1.8	0.75	0.33	trace	179(mg)	71.6(%)
2	28	m	75		6.0	4.1	1.25	0.25	trace	145	58.0
3	43	m	60	500mg*	2.1	2.0	1.1	0.54	0.1	182	36.4
4	30	m	70		0.42	1.05	1.25	1.05	0.16	111	22.2

\* Biological activity

## II 臨床成績

急性咽頭炎 1 例, 慢性気管支炎 1 例, 感染を伴った気管支喘息 1 例, 感染を伴った気管支拡張症 2 例, 感染を伴った肺嚢胞症 1 例, 気管支肺炎 1 例, 非定型性抗酸菌症の混合感染 1 例, 肺癌の混合感染 1 例, 急性膀胱炎 3 例, 急性腎盂炎 1 例, 計 13 例に Pivampicillin を投与し, 治療成績および副作用の検討を行なった。

対象とした患者の年齢, 性別, 疾患名, 合併症, 起炎菌, Pivampicillin 投与量, 臨床効果および副作用は Table 2 に示す通りである。

Pivampicillin 投与はいずれも 1 日量を 3 あるいは 4 分割して投与し, 4 回投与は食事時間には無関係に 6 時間ごとに内服させ, 3 回投与は毎食後すぐに内服させた。

臨床効果の判定は, 臨床症状の消失とともに起炎菌の消失をみたもの, あるいは起炎菌の追究が不可能な場合においても, Pivampicillin 投与後, 症状が急速に消失し, Pivampicillin 投与中止後も症状の再燃をみないものを著効(++)とし, 臨床症状が軽快しても起炎菌の消失せぬ場合, Pivampicillin 投与により起炎菌が消失し, 臨床症状も一時軽快した後, 菌交代により再び症状の悪化をきたした場合, あるいは Pivampicillin 投与中止後, 症状の再燃をきたした場合を有効(+)とし, 臨床的にも細菌学的にも効果の認められない場合を無効(-)と

した。

症例 1: 発熱, 咽頭痛を訴え, 咽頭発赤あり, Pivampicillin 投与により急速に症状の改善をみた。

症例 2: 39°C 内外の発熱とともに, 咳嗽, 喀痰など症状の急性増悪をきたし, 膿性喀痰より肺炎球菌を分離した。Pivampicillin 1 日 1g 投与し, 翌日より食欲著明に減退し, 悪心, 嘔吐をきたしたため, 3 日目に投与を中止した。なお, その間症状の改善はみられなかった。

症例 3: 膿性喀痰の増量とともに, 喘息症状も増悪, 喀痰より *Hemophilus* を分離した。Pivampicillin 投与により, 喀痰減少し, 喘息発作も軽減した。しかし, 継続投与 3 週目頃より下痢を訴え, ビオフェルミンの併用により下痢は軽快したが, 次第に悪心が現われ, 食欲も低下し, 悪心増強のため投薬継続不可能となった。

症例 4: 膿性喀痰増加し, 喀痰より *Hemophilus* を分離した。Pivampicillin 投与翌日より悪心のため, 投薬継続不可能となった。

症例 5: Pivampicillin 1 日 1g, 9.5 日間投与継続によっても, 臨床症状の改善は認められず, 起炎菌も残存した。本例は, 越炎菌が Pivampicillin に対して感受性を示さない *Klebsiella* と *Pseudomonas* のため, 無効の成績は当然と考えられる。

症例 6: 両側肺野の嚢胞に感染を合併し, 膿性喀痰を喀出, *Hemophilus* を分離した。Pivampicillin 投与

Table 2 Clinical results with pivampicillin

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Complication	Causative organism	Dosing of pivampicillin		Clinical effect	Side effect
						Daily dose (mg)	Duration (days)		
1	33	m	Acute pharyngitis	—	?	375×3	7	++	—
2	66	m	Chronic bronchitis	Diabetes mellitus	<i>Diploc. pneumoniae</i>	250×4	2.5	?	Anorexia, Nausea, Vomiting
3	53	f	Bronchial asthma + Infection	—	<i>Diploc. pneumoniae</i> <i>Hemophilus</i>	250×4	30	+	Nausea, Diarrhea
4	53	f	Bronchiectasis + Infection	—	<i>Hemophilus</i>	250×4	1	?	Nausea
5	30	f	"	—	<i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i>	250×4	9.5	—	—
6	43	m	Pulmonary cyst. + Infection	—	<i>Hemophilus</i>	250×3	15	—	Anorexia
7	30	m	Broncho pneumonia	Bronchial asthma	<i>Hemophilus</i>	250×4	13	+	—
8	52	m	Pulmonary abscess	Pulmonary disease due to atypical	<i>Diploc. pneumoniae</i>	250×4	2.5	?	Anorexia, Diarrhea
9	73	m	Pulmonary cancer + Infection	—	<i>Hemophilus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Diploc. pneumoniae</i>	250×4	22	+	—
10	79	m	Acute cystitis	Arteriosclerosis	<i>Enterobacter</i>	250×3	3	++	—
11	34	f	"	—	<i>E. coli</i>	250×3	3	++	—
12	24	f	"	—	<i>E. coli</i>	250×4	2.5	++	Epigastralgia, Nausea
13	26	f	Acute pyelitis	S. L. E.	<i>Strept. fecalis</i> <i>Enterobacter</i>	250×4	7.5	+	—

3日目より食欲不振を訴えたため、Pivampicillin にアズノール1日3錠の投与を併用したところ、食欲は回復した。しかし、Pivampicillin 投与15日間継続によっても効果は認められなかった。

**症例 7:** 咳嗽、発熱を訴え、胸部レ線像で左下野にびまん性陰影を証明、白血球増多を認めた。Pivampicillin 投与により胸部異常陰影は消失したが、起炎菌は残存した。

**症例 8:** 非定型抗酸菌症による空洞を肺野に認め、膿性喀痰を喀出、肺炎球菌を分離したため Pivampicillin を投与したところ、翌々日より食欲不振、下痢をきたしたため、投与を中止した。

**症例 9:** 発熱、膿性喀痰喀出のため、混合感染をきたしたと考えられた症例である。喀痰より肺炎球菌、*Hemophilus* および大腸菌を分離し、Pivampicillin 投与により喀痰は非膿性となったが、喀痰量の減少はみられず、*Klebsiella* に菌交代を示した。

**症例 10**より**12**まではいずれも単純な急性膀胱炎であり、Pivampicillin 投与により急速に症状の軽快ならびに起炎菌の消失を認めた。このうち症例**12**はPivampicillin 投与3日目より上腹部痛、悪心を訴え投与を中止した。

**症例 13:** 全身性紅斑性狼瘡の基礎疾患をもつ急性腎盂炎であるが、40℃内外の発熱は Pivampicillin 投与翌日より解熱し、尿所見もやや軽快したが、起炎菌のうち腸球菌は残存し、さらに変形菌、肺炎桿菌も尿より分離するようになった。

以上、13例の Pivampicillin 投与症例のうち著効4例、有効4例、無効2例、効果判定不能3例の成績をえた。

### III 副作用

Pivampicillin 投与を行なった13例中6例において、

食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、上腹部痛のごとき、消化管障害を訴え、このうち4例は Pivampicillin の投与継続が不可能となった。これら副作用を訴えた6例中5例は、Pivampicillin の投与を、食事時間に関係なく、1日4回投与した症例であり、このうち症例3においては、早朝午前6時および深夜午後12時の投薬に際して、強く副作用を訴え、正午および午後6時の投薬の際は、食後投与の関係もあつてか、副作用の出現は軽度であった。また一方、Pivampicillin の投与を毎食後に限った4例中副作用を訴えた症例は1例のみであり、本剤の消化管障害を軽減するためには、食後投与を行なう方がよいようにみうけられた。

発疹などのアレルギー性症状を現わした症例は存在しなかった。

Pivampicillin 投与に際して、末梢血液像、肝機能、腎機能の検査を行なった症例の検査成績を Table 3 に示す。表より明らかなごとく、これらの症例においては、Pivampicillin 投与によって、末梢血液像、GOT、GPT、BUN の異常、尿蛋白の出現は認められなかった。

### IV まとめ

Pivampicillin について、吸収、排泄ならびに臨床治療効果の検討を行ない、以下の成績をえた。

1) 健康成人に Pivampicillin 1回経口投与時の血中濃度は、個人差がかなり存在し、同一量のABPC投与時の2倍以上の血清中濃度を示す場合も存在するが、ABPCと同程度あるいはやや低い血清中濃度を示す場合も存在する。経口投与後の血清中濃度のピークはABPCに比較して速やかに現われ、30分あるいは1時間後に存在する。

6時間内の尿中回収率は血清中濃度の高い例では60~70%内外とABPCより高い値であるが、血清中濃度の低

Table 3 Peripheral blood picture, serum GOT and GPT, blood urea-N and protein in urine before and after administration of pivampicillin

Case No.	Peripheral blood picture						GOT (u)		GPT (u)		(mg/dl) BUN		Protein in urine	
	RBC ( $\times 10^4$ )		Hb %		WBC		before	after	before	after	before	after	before	after
	before	after	before	after	before	after								
3	415	407	76.5	74	4800	5300	20	19	11	10		28	—	—
5	402	386	80	77.5	7300	5700	16	41	9	20	18.5		—	—
6	462		92		9000		19	9	25	8			—	—
7	460	399	82	83.5	13500	19400	36	19	42	17	23	9	—	—
8							19	23	11	10			—	—
9	348	311	71	72.5	5400	6200	20	16	14	12	19	13	—	—
12							13	30	10	27			—	—
13							144	33	42	38			+	+

い被検者においては、尿中回収率もABPCと同様あるいは、やや低い値を示す。

2) 呼吸器感染症9例、尿路感染症4例、計13例に Pivampicillin 1日750mg~1125mg を経口投与し、著効4例、有効4例、無効2例、効果判定不能3例の成績をえた。無効を示した1例は Pivampicillin に耐性の *Klebsiella* と *Pseudomonas* の混合感染例である。

副作用として6例に、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、上腹部痛のごとき消化管症状が認められ、うち4例は投薬継続不可能に陥った。しかし、肝障害、腎障害およびアレルギー反応の出現は認められなかった。

(本論文の要旨は第21回日本化学療法学会総会において発表した)

## 文 献

- 1) DAHNE, W. V. *et. al.*: Acyloxymethyl esters of ampicillin. *J. Med. Chem.* 13: 607~612, 1970.
- 2) JORDAN, M. C.; J. B. de MAINE & W. M. M. KIRBY: Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 438~441. 1970
- 3) FOLTZ, E. L.; J. W. WEST, I. H. BRESLOW & H. WALLICK: Clinical pharmacology of pivampicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 442~454, 1970
- 4) 三木文雄, 尾崎達郎, 羽田回, 浅井俱和, 川合植英, 久保研二; Amoxycillin にかんする基礎的ならびに臨床的研究。 *Chemotherapy.* 21 (8): 1504~1517, 1973

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON PIVAMPICILLIN

FUMIO MIKI, TATSUO OZAKI,  
MEGURU HADA, TOMOKAZU ASAI,  
MICHIIHIDE KAWAI and KENJI KUBO

First Department of Internal Medicine,  
Osaka City University Medical School  
(Director: Prof. KENZO SHIOTA)

Absorption, excretion and clinical therapeutic effect of pivampicillin were studied and the following results were obtained:

- 1) Concentration of pivampicillin in blood after a single oral administration in healthy adults showed a considerable individual variation, sometimes reaching twice the level of ampicillin after the administration of an equivalent dose. Sometimes the concentration in the serum was similar to that of ampicillin or slightly lower. The peak in the serum after an oral administration of pivampicillin was reached more rapidly than with ampicillin. Recovery from the urine within 6 hours was 60~70% in the cases with high concentrations in sera, higher than ampicillin; while recovery from the urine was similar to or somewhat lower than that with ampicillin in the test subjects showing low concentrations in blood.
- 2) Pivampicillin was administrated orally at the daily dose of 750~1,125mg in 9 cases with respiratory infections, 4 cases with urinary tract infections, totaling 13 cases. Excellent results were obtained in 4, good results in 4, no effect in 2 and the evaluation of the effectiveness was impossible in 3. In 1 case with no effect, a mixed infection was noted with *Klebsiella* and *Pseudomonas* resistant to pivampicillin. As to the side effects, digestive symptoms were noted such as anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, and epigastralgia. In 4 of these cases, the medication was interrupted. No hepatic and renal damages nor allergic symptoms were noted.