

## Pivampicillin に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用

原 耕 平・齊 藤 厚・岩 永 正 明

中 富 昌 夫・堤 恒 雄・籠 手 田 恒 敏

長崎大学医学部第二内科学教室

那 須 勝・猿 渡 勝 彦・林 愛・餅 田 親 子

長崎大学医学部検査部

## はじめに

Pivampicillin はD(-)- $\alpha$ -aminobenzyl-penicillin (Ampicillin, 以下 ABPC)のPivaloyloxymethyl esterであり、腸管からの吸収を高めるためにABPCにアルキル基を加えたものである。本剤は経口投与されると生体内で速やかに nonspecific esterase の作用によりABPCに加水分解されるとい<sup>1)</sup>。わが国では1973年6月札幌における日本化学療法学会総会で新薬シンポジウムとして検討され、

私達もこれに参加したので本剤の抗菌力、人における血中濃度、尿中排泄の推移およびRat臓器内濃度についてABPCと比較して検討した成績を述べ、さらに呼吸器感染症の使用経験について報告する。

## 1. 抗菌力

1) 保存菌および臨床分離菌に対する抗菌力実験方法  
当教室保存株24株と各種臨床材料から最近分離された

Table 1 Sensitivity of standard strains

Strains		M I C (mcg/ml)			
		Pivampicillin	ABPC	CBPC	SBPC
Gram positive cocci	<i>Staph. aureus</i> 209P	0.20	0.10	0.78	1.56
	209P Yamanouchi	0.20	0.10	0.39	
	Smith	0.39	0.03	0.39	
	Terashima	0.78	0.03	0.39	
	<i>Strept. hemolyticus</i> S <sub>23</sub>	0.05	0.03	0.05 $\geq$	
	<i>Strept. fecalis</i>	3.13	1.56		
	<i>fcium</i>	6.25	1.56		
	<i>Sarcina lutea</i> ATCC-9341	0.03	0.01 $\geq$	0.03 $\geq$	0.03 $\geq$
PCI-1001	0.03	0.01 $\geq$	0.10	0.39	
Gram negative bacilli	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC-6633	0.05	0.03	0.20	0.39
	<i>E. coli</i> NIHJ-JC 2	12.5	6.25	12.5	25
	BHN Kyowa	6.25	0.78	12.5	50
	B	1.56	0.39	0.39	0.78
	<i>Kleb. pneumoniae</i> PCI-602	100<	100<	100<	100<
	Denken	6.25	1.56	6.25	12.5
	<i>Salmonella typhi</i> H901	6.25	0.78	3.13	6.25
	<i>Shigella dysenteriae</i> EW-3	25	12.5	25	50
	<i>flexeneri</i> 2a EW-10	6.25	1.56	6.25	6.25
	<i>flexeneri</i> 3a EW-14	3.13	1.56	6.25	6.25
	<i>sonnei</i> EW-33	0.78	0.39	0.78	1.56
	<i>boydii</i> EW-29	3.13	0.78	0.78	1.56
	<i>Pseud. aeruginosa</i> Kobayashi	100<	100<	50	50
	<i>Proteus vulgaris</i>	100<	100<	25	25
	<i>mirabilis</i>	3.13	1.56	6.25	3.13

グラム陽性球菌255株,グラム陰性桿菌879株,合計1,158株に対する Pivampicillin と ABPC の抗菌力を日本化学療法学会規定の標準法<sup>2)</sup> にしたがって測定した。保存菌株についてはこの他 Carbenicillin (CBPC) および Sulfo-benzyl-penicillin (SBPC) の抗菌力も測定して比較した。薬剤の希釈濃度は 100mcg/ml から2倍希釈とし, 使用培地は *Proteus* に関してはその遊走を防ぐために BTB 寒天培地 (栄研) を用い, その他のものはすべて Heart Infusion Agar pH 7.2 (Difco) で行なった。なお, 測定時対照菌としては, *Staphylococcus aureus* 209 P, および *E. coli* NIHJ-JC 2 を用いた。

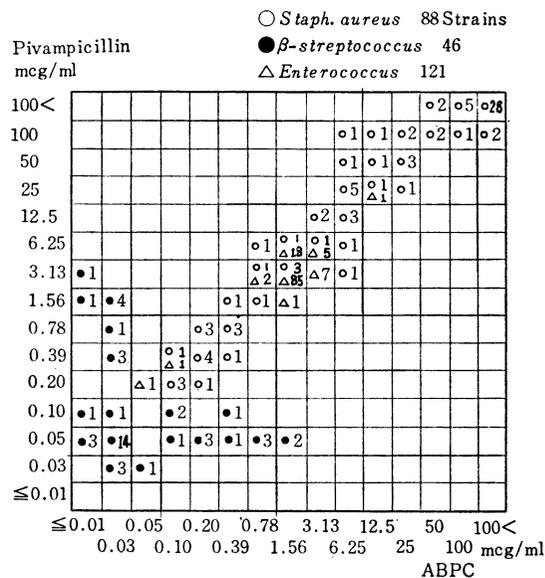
## 2) 実験成績

保存菌24株に対する本剤の抗菌力を最小発育阻止濃度 (MIC) として, ABPC, CBPC および SBPC の抗菌力と比較して Table 1 に表した。本剤の抗菌力は ABPC のそれとほぼ等しいかやや劣る成績であったが, 総じてグラム陽性菌, 陰性菌に対してすぐれた抗菌力を示した。しかし, *Klebsiella pneumoniae* PCI-602, *Pseudomonas aeruginosa* kobayashi および *Proteus vulgaris* に対しては ABPC と同様, 抗菌性は認められなかった。一方, CBPC, SBPC は *Klebsiella Pneumoniae* に対しては抗菌力を示さなかったが *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* に対しては, いずれも 50mcg/ml 以下でその発育を阻止した。

臨床材料から最近分離したグラム陽性球菌 255 株に対する MIC の分布を菌種別に一括して ABPC と比較して Table 2 に示した。また各菌種について ABPC との相関関係をみたものが, Fig. 1 である。

*Staphylococcus aureus* 88株では PivampicillinのMIC値は 0.20~100mcg/ml 以上まで広く分布し 100mcg/ml または, それ以上のものが 88 株中 46 株 (40%) 存在し, ABPC では 36 株 (31%) であった。残りの菌株でも ABPC の抗菌力がやや優る結果であった。*Streptococcus hemolyticus* 46株はすべて Lancefield の A 群菌であったが Pivampicillin は全株 3.13mcg/ml 以下でその発育を阻止した。これは ABPC でも同様で,

Fig. 1 Correlation of sensitivity between pivampicillin and ampicillin against Gram positive cocci



本剤と ABPC とは全く相関性のない成績であった。

*Enterococcus* 121 株のなかのほとんどのものは *Streptococcus fecalis* であったが, 本剤の抗菌力は ABPC とほぼ同等かやや劣る成績であり, 両者は完全な相関性を示した。なお, *β-streptococcus*, *Enterococcus* には本剤耐性株は皆無であった。

グラム陰性桿菌 879 株に対する抗菌力は菌種別に, Table 3, 4 に示し, そのうち主要な菌株 (*E. coli* 110株, *Klebsiella* 335株, *Proteus* 70 株および *Pseudomonas aeruginosa* 98 株) については ABPC との相関をまとめて Fig. 2 に示した。

*E. coli* 110 株では ABPC の MIC は 6.25mcg/ml と 100 mcg/ml 以上とに多くの菌株が分布したが, Pivampicillin の MIC 値はこれよりやや高く, ほとんどの株が 12.5mcg/ml 以上に分布した。100mcg/ml 以上の高度耐性株は 110 株中両薬剤とも 41 株 (37%) 存在したがその他の株では概して ABPC の抗菌力がすぐれていた。

Table 2. Sensitivity of gram positive cocci clinically isolated

Strains	No.	Drugs	M I C (mcg/ml)															
			$\le 0.01$	0.03	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
<i>Staph. aureus</i>	88	Pivampicillin					4	6	6	2	5	4	5	7	5	9	35	
		ABPC					4	8	5	3	4	3	12	3	6	4	6	30
<i>β-Streptococcus</i>	46	Pivampicillin			4	27	5		3	1	5	1						
		ABPC			6	26	1	3	3	2	3	2						
<i>Enterococcus</i>	121	Pivampicillin							1	1		1	94	23		1		
		ABPC					1	1			2	104	12		1			

Table 3 Sensitivity of gram negative bacilli clinically isolated (1)

Strains	No.	Drugs	M I C (mcg/ml)								
			0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Salmonella typhi</i>	7	Pivampicillin	1	2	1	1				1	1
		ABPC	2	2	1			1			1
<i>Citrobacter</i>	41	Pivampicillin						2	3	3	33
		ABPC					1	4	2	4	30
<i>Shigella</i>	9	Pivampicillin			3	1	2	1			2
		ABPC		2	3	1	1				2
<i>E. coli</i>	110	Pivampicillin		1		2	22	21	10	13	41
		ABPC	1		8	28	14	5	8	5	41
<i>Klebsiella</i>	335	Pivampicillin			1	1	1	2	7	28	295
		ABPC		3	1		4	3	29	44	251
<i>Enteroc. aerogenes</i>	43	Pivampicillin					1	2	1	5	34
		ABPC				2	1	1	3	2	34
<i>Enteroc. cloacae</i>	40	Pivampicillin								6	34
		ABPC							5	2	33
<i>Hafnia</i>	12	Pivampicillin					2		2	2	6
		ABPC				2	2		1	1	6

Table 4 Sensitivity of Gram negative bacilli clinically isolated (2)

Strains	No.	Drugs	M I C (mcg/ml)								
			0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Serratia</i>	48	Pivampicillin						1	3	11	33
		ABPC					1	4	16	9	18
<i>Proteus vulgaris</i>	17	Pivampicillin						1	1		15
		ABPC						1	1		15
<i>Proteus mirabilis</i>	53	Pivampicillin		2	33	3					15
		ABPC	2	33	4				1	1	12
<i>Morganella</i>	41	Pivampicillin							1	2	38
		ABPC							1	1	39
<i>Rettgerella</i>	14	Pivampicillin								2	12
		ABPC						1	2	2	9
<i>Providencia</i>	11	Pivampicillin									11
		ABPC								4	7
<i>Pseud. aeruginosa</i>	98	Pivampicillin					1	1			96
		ABPC					2			3	93

このような傾向は *Salmonella typhi* 7 株, *Citrobacter* 4 株, *Shigella* 9 株, *Enterobacter aerogenes* 43 株, *Enterobacter cloacae* 40 株, *Hafnia* 12 株, *Serratia* 48 株, *Proteus mirabilis* 53 株, *Rettgerella* 14 株および *Providencia* 11 株についても観察された。 *Klebsiella* 335 株, *Proteus vulgaris* 17 株または *Pseudomonas aeruginosa* 98 株については保存菌株と同様, Pivampicillin も ABPC も少数株をのぞいて抗菌力は示さない

成績であった。

## 2. 健康成人男子の血中濃度, 尿中排泄

### 1) 実験方法

健康成人男子 5 例 (24~32 才, 体重 48~78kg) について Pivampicillin 500mg, 空腹時 1 回内服後の血中濃度, 尿中排泄状況を経時的に調べ, 同時に ABPC 500mg 内服時のそれを Cross over して測定し, 両者を比較した。

測定方法は *Sarcina lutea* PCI-1001 を被験菌とした Cup 法で行なった。血中濃度測定には人血清を用いた ABPC の標準曲線を使用した。尿の場合は pH. 7.5 の 1/15 M の磷酸緩衝液 (PBS) を使用し、その標準曲線からの活性値は ABPC のそれを使用した。

Fig. 2 Correlation of sensitivity between pivampicillin and ampicillin against Gram negative bacilli

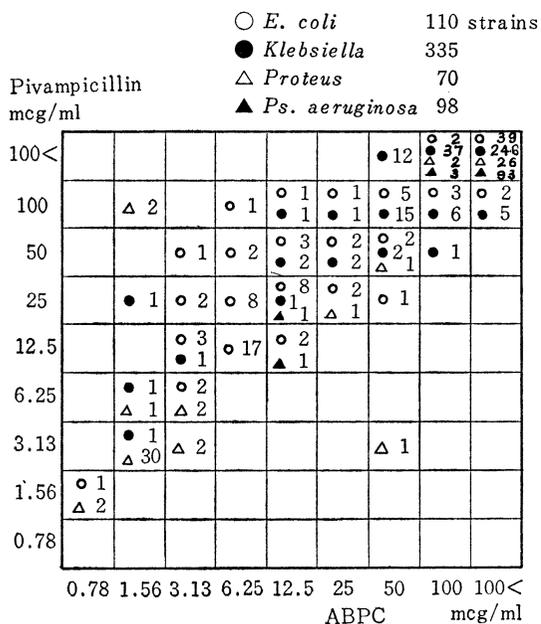
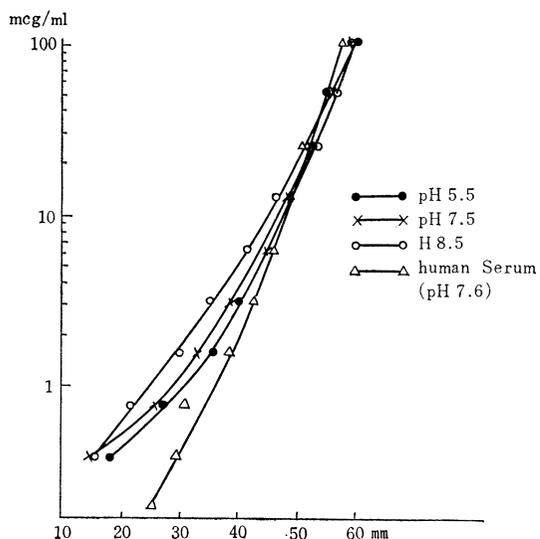


Fig. 3 Comparison of standard curves among various pH of phosphate buffers and human serum (pivampicillin)



2) 実験成績

Pivampicillin の標準曲線を希釈液 (1/15 M, PBS) の各 pH による成績を Fig. 3 に示し、pH 7.5 PBS と人血清によるそれを ABPC と併記したのが Fig. 4 である。希釈液の pH が酸性に傾くにつれて Pivampicillin の抗菌力は大きくなったが人血清と各 pH の PBS とは大きく異なり、生体内ではすべて本剤は ABPC に変化することから血清中濃度測定には ABPC の人血清希釈による標準曲線を用い、尿の場合は使用培地の pH と最も近い pH 7.5 PBS による ABPC の標準曲線を用いた。

Pivampicillin 500mg 内服後 30分, 1, 2, 4, 6時間の各時点における血中濃度測定値を Table 5 に示した。内服後 30 分の各個人間の値は、ばらつきが大きかったが、平均値でみると血中濃度の peak は 1 時間目にあり、

Fig. 4 Comparison of standard curves between pivampicillin and ampicillin

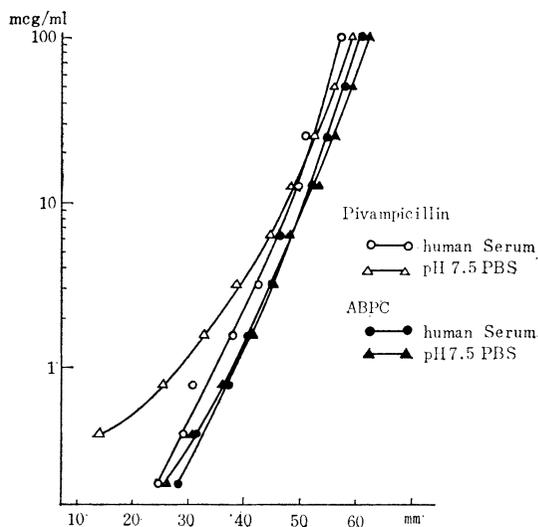


Table 5 Concentration of pivampicillin in serum 5 healthy adult volunteers, oral administration of 500 mg

		Time				
		1/2	1	2	4	6 hrs.
Y. I.	age kg	5.0*	6.0	6.0	0.9	0.5
S. N.	29 48	1.1	6.9	7.6	4.1	1.6
F. I.	29 78	4.5	9.2	5.3	1.5	0.1
K. Y.	20 50	2.8	9.8	9.8	2.1	0.2
M. N.	32 56	4.5	9.0	5.3	1.2	0.2
average		3.6	8.2	6.8	2.0	0.5

\* mcg/ml

6時間後もなお 0.5mcg/ml の活性値を認めた。同一人 5例による ABPC との Cross over による成績を上記 Pivampicillin の成績とともに平均して図示したのが Fig 5 である。

ABPC の血中濃度の peak は内服 4 時間後にあり、その値は Pivampicillin 4 時間目の値とほぼ等しい 2.3mcg/

ml であった。6時間後の値も両者等しかった。すなわち Pivampicillin は内服 30 分からすでに ABPC をきわめて上まわる血中濃度がえられ、これは 4 時間目まで持続すると考えられる成績であった。

同時に測定した尿中排泄状況は各個人別に Table 6 同時に測定した尿中排泄状況は各個人別に Table 6

Fig. 5 Serum level of pivampicillin and ampicillin. 5 healthy adult volunteers (cross over)

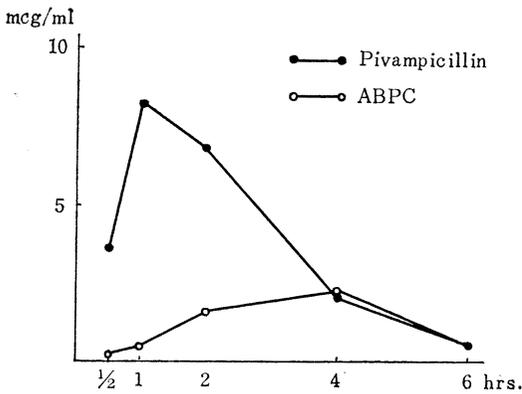


Fig. 6 Urinary recovery of pivampicillin and ampicillin. 5 healthy adult volunteers (cross over) 500mg oral administration

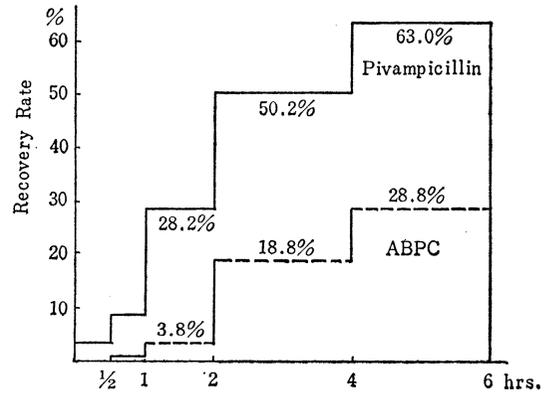


Table 6. Urinary excretion of pivampicillin (500mg oral)

1. Y. I. 24 Y. 65kg

Time	0~1/2	~ 1	~ 2	~ 4	hrs. ~ 6	Total	Recovery
Volume (ml)	24	60	110	108	130	432	48.5%
Level (mcg/ml)	630	860	700	480	360		
Average (mg)	15.1	51.6	77	51.8	46.8	242.3	

2. S.N. 29 Y. 48kg

Volume (ml)	32	18	40	66	60	216	47.1%
Level (mcg/ml)	440	900	800	1900	800		
Average (mg)	14.1	16.2	32	125.4	48	235.7	

3. F. I. 29 Y. 78kg

Volume (ml)	45	30	58	64	100	297	66.8%
Level (mcg/ml)	280	920	2200	1600	640		
Average (mg)	12.6	27.6	127.6	102.4	64.0	334.2	

4. K. Y. 20 Y. 50kg

Volume (ml)	22	18	38	76	70	224	71.8%
Level (mcg/ml)	250	980	3500	2100	620		
Average (mg)	5.5	17.6	133.0	159.6	43.4	359.1	

5. M. N. 32 Y. 56kg

Volume (ml)	30	20	32	74	78	234	80.7%
Level (mcg/ml)	770	1700	3700	1500	1500		
Average (mg)	23.1	34.0	118.4	111.0	117.0	403.5	

に示した。

内服後30分までですでに 250~770mcg/ml の濃度を示し、2~4時間後に排泄の peak があり、尿 1 ml 中最高 3,700mcg/ml の高濃度を示して6時間目までの排泄量は平均 314.9mg であった。これは投与量の63.0%を回収したことになった。

ABPC 500mg 内服との Cross over による成績は各時間の回収率として Fig. 6 に示した。

血中濃度を反映していずれの時間でも Pivampicillin の回収率がすぐれていて、6時間目までの総回収率は Pivampicillin 63.0%に対し、ABPC は28.8%と低値であった。

すなわち、Pivampicillin は ABPC に比し内服後の血中濃度の上昇はきわめて速やかであり、かつ尿中排泄も速いという結果であった。

### 3. Rat 臓器内濃度

#### 1) 実験方法

体重 200g 前後の Wistar 系 Rat 雄を用いた。

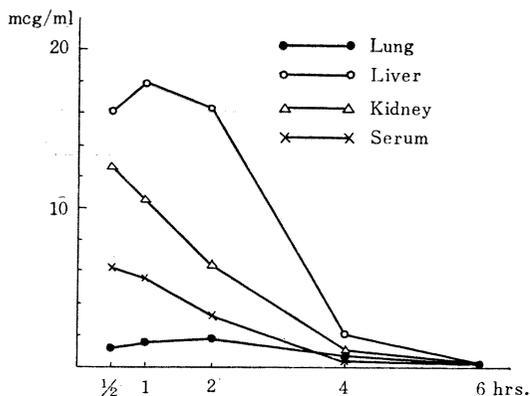
投与量は 20mg/kg とし、本剤を生理的食塩水に溶解してゾンデを用いて胃内投与を行なった。

1群を3匹として投与後30分、1、2、4および6時間後に断頭屠殺し血清を分離した。各臓器はいずれも前記 pH 7.4 PBS で2倍に希釈し、ホモゲナイザーを用いて均等化した後、これをそのまま、またはさらに適当倍希釈したものについて前述の操作で本剤の活性値を測定した。なお、標準曲線は pH 7.4 PBS による ABPC のそれを使用した。

#### 2) 実験成績

Rat 各3匹についての平均値を経時的に肺、肝、腎および血清の順にグラフで現わしたのが Fig. 7 である。

Fig. 7 Tissue concentration of pivampicillin in rat 20mg/kg oral, average of 3 rats



Pivampicillin はいずれの時間でも肝が高値を示し、次いで腎、血清の順であり、肺内濃度は低値であった。各臓器における peak 値は肝では投与1時間目にあり17.9 mcg/ml を示したが血清、腎では投与後30分にあり、それぞれ 6.2, 12.7mcg/ml であった。

肺内濃度はこれより遅れて2時間目にその peak があり 1.9mcg/ml であった。6時間後には肝になお 0.2mcg/ml が存在したが、他の臓器ではいずれも活性値としては測定できなかった。

### 4. 臨床的検討

#### 1) 対象患者および投与方法

対象患者は呼吸器感染症8例であり全例Pivampicillin 1日1,000mg 分4 (毎食後および就寝前) に投与した。臨床診断は気管支拡張症2例、気管支肺炎4例および両者の合併2例であった。年齢は 31才~70才 にわたり男性3名、女性4名であり、本剤投与期間は5~14日間であった。

#### 2) 効果判定

効果判定の基準は胸部レントゲン写真上の陰影の消失状況、臨床症状、血沈、CRP などを参考とし総合的に判定して著効(卍)、有効(卍)、やや有効(+), 無効(-)とした。

#### 3) 臨床成績

各症例についての臨床成績の概要は Table 7 に示した。8例のうち著効1例、有効2例、やや有効2例、無効3例であった。

無効3例のうち1例(症例1)はムコイド型緑膿菌を検出した気管支拡張症の患者であり、本剤の効果がないことは当然予想されることであった。他の2例は起炎菌不明であったが、気管支肺炎(症例2)と気管支拡張症(症例3)の患者であり、それぞれ Chloramphenicol (CP), SBPC に変更して良好な経過をとった。

症例2は血沈、CRP、白血球数などの改善は認められたが、喀痰、咳嗽などの自覚症状および胸部レントゲン所見の改善は認められず、無効と判定した。

#### 4) Pivampicillin 喀痰中への移行

本剤の喀痰中移行をみるために、気管支拡張症の患者(症例1, 3)について1日1,500mg, 分4投与中の5目に血中濃度と喀痰中の濃度を測定した。症例1については1回500mg 内服させた場合を、症例3では1回250mg 内服中のものをそれぞれ前述の方法で測定した。1回投与量に応じてその血中濃度の推移は前記健康成人男子の成績から推測される値をえたが、最高血中濃度12.0mcg/ml を示した時点も含め、喀痰中の本剤活性はみい出しなかった(Table 8, 9)。

Table 7. Clinical effect of pivampicillin (Respiratory infectious diseases)

Cases	Diagnosis	Bact. in sputum	Dosis & period	Laboratory data and symptoms						Effect	Side effect
				ESR/hy	CRP	WBC	B.T.	Sputum, Cough	Chest x-ray		
1. 31 ♀	Bronchiectasis	<i>Pseud. aeruginosa</i>	1,000mg × 5 days	16 ↓ 11	(+) ↓ (-)	6,600 ↓ 9,400	37.4°C ↓ 36.0°C	(##) ↓ (##)	Not changed	(-)	Pyrosis, Nausea, Anorexia
2. 39 ♂	Broncho-pneumonia	<i>Neisseria, α-Strept., Hemophilus parainfluenzae</i>	1,000mg × 8 days	12 ↓ 5	(+) ↓ (-)	7,000 ↓ 5,500	(-) ↓ (+)	(+) ↓ (+)	Not changed	(-)	Pyrosis,
3. 65 ♀	Bronchiectasis Emphysema	<i>Neisseria, α-Strept.</i>	1,000mg × 4 days	28 ↓ 29		4,000 ↓ 5,400	(-) ↓ (+)	(##) ↓ (##)	Not changed	(-)	Anorexia, Epigastric pain
4. 60 ♀	Broncho-pneumonia	<i>Neisseria, α-Strept., Diploc. pneumoniae</i>	1,000mg × 14 days	50 ↓ 28	(-) ↓ (-)	5,400 ↓ 6,600	38.0°C ↓ 36.4°C	(±) ↓ (±)	Slightly improved	(+)	Pyrosis, Anorexia, Epigastralgia
5. 33 ♂	Broncho-pneumonia	<i>Neisseria, α-Strept.</i>	1,000mg × 13 days	27 ↓ 19	7 (+) ↓ (-)	12,100 ↓ 7,900	39.5°C ↓ 36.5°C	(##) ↓ (-)	Remarkably improved	(##)	Anorexia, Epigastric pain
6. 57 ♀	Bronchiectasis pneumonia	<i>Neisseria, α-Strept.</i>	1,000mg × 8 days	20 ↓ 7	(-) ↓ ?	5,900 ↓ 7,100	(-) ↓ (-)	(+) ↓ (-)	Slightly improved	(+)	Pyrosis, Epigastric pain
7. 70 ♂	Broncho-pneumonia	<i>Neisseria, α-Strept.</i>	1,000mg × 14 days	35 ↓ 10	2 (+) ↓ (-)	11,000 ↓ 4,600	(-) ↓ (-)	(##) ↓ (-)	Moderately improved	(+)	Epigastric pain
8. 56 ♂	Bronchiectasis pneumonia	<i>Staph. aureus</i>	1,000mg × 14 days	80 ↓ 50	(##) ↓ ?	12,000 ↓ ?	(-) ↓ ?	(##) ↓ (+)	Slightly improved	(+)	Anorexia

Table 8. Serum and sputum concentration of pivampicillin  
31 y. Female, 46kg, Bronchiectasis,  
Serum (500mg per os)

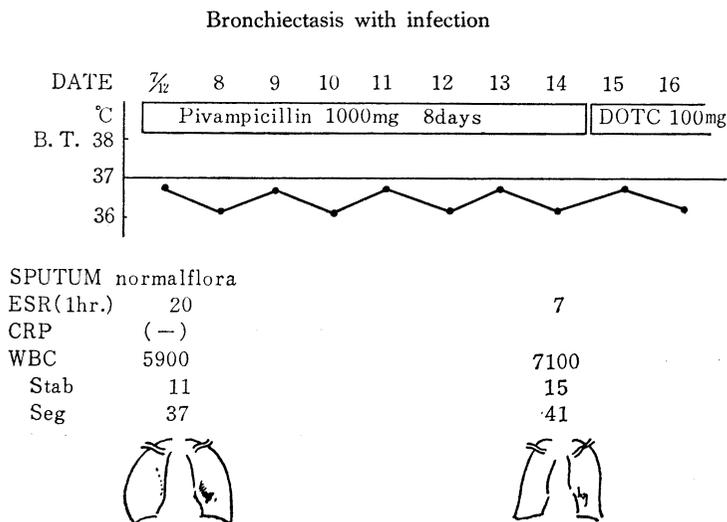
Time (hrs.)	1/2	1	2	4	6
Serum conc.(mcg/ml)	9.0	12.0	10.6	1.8	0.3
Sputum					
Time (hrs.)	0~1/2	~ 1	~ 2	~ 4	~ 6
Sputum conc. (mcg/ml)	0	0	0	0	0
Volume of sputum	12.1	16.0	40.2	35.2	29.1

Table 9. Serum and sputum concentration of pivampicillin  
65 y. Female 35kg, Bronchiectasis and  
Serum pul. Emphysema, 250mg per os

Time (hrs.)	1/2	1	2	4	6
Sputum conc. (mcg/ml)	0.3	4.8	4.0	3.0	0.2
Sputum					
Time (hrs.)	0~1/2	~ 1	~ 2	~ 4	6
Sputum conc. (mcg/ml)	0	0	0	0	0
Volume of sputum	1.8	2.8	3.3	1.8	1.7



Fig. 9 Case 6—T. W. 57yrs. (female)



れ、この頃より食思不振、心窩部痛を訴えるようになり13日目に本剤を中止した。その後 Doxycycline 100mg/Tに変更し、さらに11日目には S-GOT 24, S-GPT 34 となった。総合的に著効と判定した。

なお、退院前の気管支造影では特に気管支に変化は認められなかった。

#### 症例 6 57才 女性

臨床診断：気管支肺炎，気管支拡張症

主訴：血痰

現病歴：昭和47年12月6日血痰を認め咳嗽，発熱，胸痛などはなかったが翌7日当科を受診し胸部レ線左上舌状部に浸潤影を認められ，直ちに入院した。

治療と経過：Pivampicillin 1,000mg 分4経口投与し以降血痰は認めなかった。本剤投与8日目に胸やけ，心窩部痛を訴え9日目には本剤を中止せざるを得なかった。8日目の胸部レ線では陰影は著明に改善したので有効と判定した。なお，12月19日に行なった気管支透影では左B 4.5に棒状拡張が認められた (Fig. 9)。

### 5. 考 案

Pivampicillinは非特異性エステルアゼによりすみやかにABPCとなることがわかっているので，理論上は本剤純末をABPC純末換算量用いれば，その抗菌力は同等になる訳であるが，本剤そのものを一定重量測定した場合アルキル基がついている分だけABPCに変化した後は抗菌活性は少なくなるものと考えられる(分子量から換算するとPivampicillin中のアルキル基は総量の約

27%を占める)。

したがって，私達の成績でPivampicillinの抗菌力は保存菌，臨床分離菌ともABPCにやや劣る成績であったことはPivampicillin自体に抗菌力がほとんどないとすれば当然の結果であろう。

さらにまた，本剤血清希釈とPBS希釈とではその標準曲線作製の場合，血清希釈のものの抗菌力が強かったが，このことはPBS中のPivampicillinがすべてABPCに変化したとは考えにくい成績であり，本剤血清希釈の抗菌力はABPC血清希釈のそれよりも小さいことは上述のことを裏付ける現象と解釈して私達は人の血中濃度をはじめとする臓器内濃度測定にもすべてABPCによる標準曲線を用いた。しかし，この方法では当然本剤の投与量もABPC換算量にしてその値を検討すべきであるが，

Pivampicillin投与量そのままを表した。

以上のことを念頭において本剤の抗菌力，吸収，排泄などの成績を読む必要があるが，抗菌力ではそのスペクトラムは当然ながらABPCとまったく同様であった。

*Hemophilus influenzae*に対する本剤の抗菌力は調べなかったがABPCは良好な抗菌力を示すので<sup>3)</sup>，本剤ももちろん本菌による感染症にすぐれた臨床効果を期待できると考える。

Pivampicillinの最も特長とする所は内服後の血中濃度がABPCに比しその数倍に上昇するという点であろう。健康成人5名のCross overにより本剤とABPCの血中濃度，尿中排泄状況を検討したが，本剤はきわめて早期に血中濃度は高値を示し，尿中排泄もまた早期に認められた。6時間後はABPC 500mg内服時と同様平均0.5mcg/mlの濃度を示し，本剤がABPCに比し長く血中に停滞する傾向は認められなかった。内服後6時間までの成績では本剤の回収率はABPCのそれよりすぐれており，PivampicillinはABPCに比し消化管からの吸収がすみやかであることを裏付ける成績であった。

Rat臓器内濃度では肝，腎に高濃度に移行したが，この成績はABPCまたはAmoxycillinの臓器内濃度<sup>4)5)</sup>とは少しく異なり腎よりも肝に高濃度に分布する結果であった。

本現象の理由は不明であるが臨床的に本剤1日1,000mgの投与量でS-GOT, S-GPTの軽度上昇した例があったこと，ならびに全例に消化器症状を認めたことから，もちろん本剤の消化管粘膜に対する機械的刺激も考慮は

されるが、本剤が肝に集中しやすいことがその一因とも考えられる。

Rat の肺内濃度や臨床例における喀痰内移行がきわめて悪いことからみると呼吸器感染症に対する本剤の投与量は1日 1,000mg ではやや少ないと考える。

喀痰中に Penicillinase 産生菌が存在していれば ABPC の喀痰中濃度はきわめて低いとの報告もあり<sup>6)</sup>、私達も *Staphylococcus aureus* や *Klebsiella* の多くのものが ABPC を不活化する現象をすでに報告したが<sup>7)</sup>、本稿で検討した症例1の *Pseudomonas aeruginosa* には ABPC 不活化現象は認めなかった。また他の1例(症例3)の喀痰中には常在菌しか認められず、これらの喀痰中に Penicillinase が存在していたとは考えにくかった。

すでに述べたように Pivampicillin の使用全例について消化器症状が認められたことは、本剤の臨床応用に際して障害となることが予想され、S-GOT, S-GPT の軽度ではあるが上昇した例があったことから、本剤の肝に対する影響はさらに厳重に検討されるべきであろう。

## 6. おわりに

新しい合成ペニシリンである Pivampicillin について基礎的、臨床的検討を行ない次の結果を得た。

1) Pivampicillin の抗菌力は比較して行なった ABPC のそれよりもやや劣る成績であったが、本剤を ABPC 換算量に補正すれば両者はほとんど等しい結果となった。

2) 健康成人男子についての Pivampicillin と ABPC の血中濃度、尿中排泄状況では本剤は消化管からの吸収がきわめてすみやかに尿中からも早期に高濃度に排泄される結果であった。

3) Rat 臓器内濃度では ABPC や Amoxycillin とすこし異なり、肝に高濃度に分布し、次いで腎、血清の順であった。肺内濃度は低値であった。

4) 臨床的応用は呼吸器感染症8例について検討したが、5例にほぼ満足すべき成績を得た。しかし全例に悪心、食思不振などの消化器症状を認め S-GOT, S-GPT が軽度上昇した例も経験したので、本剤の肝に対する影響をなお検討すべきであると結論した。

## 文 献

- 1) Pivampicillin資料: Merck Sharp & Dohme, Research Laboratories
- 2) 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, 1968
- 3) 野本泰正: 小児呼吸器疾患における *Hemophilus* に関する臨床的研究(第2編) *Hemophilus influenzae* の抗生物質感受性。日本小児学会誌 75(4): 264~268, 1971
- 4) 高平好美, 齊藤厚, 加来正敏, 原耕平, 井上和義, 猿渡勝彦: Cephalexin の基礎的検討および呼吸器感染症への応用—Aminobenzyl-PC との比較成績について。Chemotherapy 18(8): 1038~1045, 1970
- 5) 原耕平, 齊藤厚, 中富昌夫, 岩永正明, 那須勝, 猿渡勝彦, 林愛, 餅田親子: Amoxycillin に関する基礎的研究並びに呼吸器感染症への応用。Chemotherapy 21(8): 1522~1534, 1973
- 6) MAY, J.R. & INGOLD, A.: Amoxycillin in the treatment of chronic non-tuberculous bronchial infections. Brit. J. Dis. Chest. 66; 185~191, 1972.
- 7) 原耕平, 齊藤厚, 那須勝, 中富昌夫, 堤恒雄, 岩永正明, 伊勢宏治: 呼吸器感染症における抗生剤大量療法と喀痰中濃度測定の意義に関する研究。第21回日本化学療法学会総会 1973

BASIC STUDY ON PIVAMPICILLIN  
AND ITS APPLICATION TO PULMONARY INFECTIOUS DISEASES

KOHEI HARA, ATSUSHI SAITO, MASAOKI IWANAGA, MASAO NAKATOMI,  
TSUNEO TSUTSUMI and TSUNETOSHI KOTEDA

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University,  
School of Medicine

MASARU NASU, KATSUHIKO SARUWATARI, CHIKAKO MOCHIDA and AI HAYASHI

Department of Central Clinical Laboratory, Nagasaki University,  
School of Medicine

Pivampicillin, a new synthetic penicillin, was studied basically and clinically, and the followings were revealed.

1. Antimicrobial effect of pivampicillin to various strains was about same as that of ampicillin.
2. The drug concentration in blood, after giving orally 500 mg of pivampicillin was examined in 5 healthy male adults volunteers. The peak level was seen in 1 hour after administration, showing 8.2 mcg/ml on the average. Even in 6 hours after administration, 0.5mcg/ml of concentration was seen. Ampicillin was also examined with the same materials and methods. Then the peak level was seen in 4 hours after administration showing 2.3 mcg/ml on the average. Therefore, it became evident that pivampicillin is more easily absorbed than ampicillin, and urinary recovery rate was about proportional to the blood concentration.
3. Regarding the concentration of pivampicillin in the various tissues of rats, the highest concentration was seen in the liver and kidneys. The concentration in the lungs was lower than that in blood.
4. Eight cases with pulmonary infectious diseases were treated with 1,000 mg of pivampicillin. Favourable results were seen in 5 cases of them.

The adverse reaction in the gastrointestinal tract was seen in all cases including the cases in which the drug was beneficial for the disease.

One case could tolerate to this drug for 2 weeks. And yet, in the viewpoint of adverse reaction, it may be said that the clinical application of this drug is not favorable to continue for a long period.