

Pivampicillin の臨床効果に関する検討

——二重盲検試験——

北 本 治・小 林 宏 行

杏林大学医学部内科学教室

加 藤 康 道・齊 藤 玲

北海道大学医学部第二内科学教室

松 本 慶 蔵

東北大学医学部第一内科学教室

上 田 泰・松 本 文 夫・齊 藤 篤・大 森 雅 久

東京慈恵会医科大学第三内科学教室

勝 正 孝・藤 森 一 平・島 田 佐 伸

川崎市立病院内科

清 水 喜 八 郎

東京大学医学部第一内科学教室

真 下 啓 明・深 谷 一 太・国 井 乙 彦

東京大学医科学研究所付属病院内科

中 川 圭 一・可 部 順 三 郎・渡 辺 健 太 郎・木 原 令 夫・鈴 木 達 夫

東京共済病院内科

岸 川 基 明・山 本 俊 幸・春 日 井 将 夫

名古屋市立大学医学部第一内科学教室

後 藤 幸 夫・小 沼 賢

東海逓信病院内科

大 久 保 滉・岡 本 緩 子

関西医科大学第一内科学教室

塩 田 憲 三・三 木 文 雄

大阪市立大学医学部第一内科学教室

原 耕 平

長崎大学医学部第二内科学教室

清 水 直 容 (コントローラー)

帝京大学医学部内科学教室

緒 言

1969年、デンマーク Leo 社で開発された Pivampicillin (Pivaloyloxymethyl-D- α -aminobenzylpenicillinate-hydrochloride) は Ampicillin の新規誘導体としてすでに欧米各国で治験に供されている。

本剤の試験管内抗菌スペクトルは従来の Ampicillin とほぼ等しいとされているが、その血中濃度および臓器内濃度が Ampicillin の 2~3 倍に達するのが特長とされ

ている^{1)~3)}。

このように、高血中濃度を有する本剤が、臨床的にいかなる有意性を呈するかということは、興味深い問題でもあり、重症化した感染症に対する期待等から、検索すべきところも少なくない。

著者らは、臨床的に本剤の抗生剤としての位置づけを知る目的をもって、従来の Ampicillin との間の二重盲検による治験を試みたので成績を報告する。

対 象

著者らの13施設において、昭和48年2月より8月迄に来院した急性扁桃炎64例、急性気管支炎92例、細菌性肺炎57例、計213例の成人(18才以上)を対象とした。

方 法

Pivampicillin(1カプセル中125mg Ampicillin相当量含有)、Ampicillin(1カプセル中250mg含有)とも外観上まったく識別できないカプセルを作製し、症例に対してはいずれか片方の薬剤のみが投与できるようセットし、コントローラーの確認を得た。

急性扁桃炎、急性気管支炎例に対しては、1回1カプセル1日4回服用とし、7日間連用できるようにし、細菌性肺炎例に対しては1回2カプセル1日4回服用14日間連用出来るようにした。

投与は二重盲検法により、両薬剤をランダムに割りつけた。また薬剤のキーコードは、コントローラーのもとに保管し、緊急時の問合せに備えたが、実際にはかかる事態を生じた症例はなかった。

臨床効果の判定は以下の基準によった。

1. 急性扁桃炎および急性気管支炎

観察は薬剤投与開始後4日目、8日目に行なった。

著効:すべての自・他覚症状が投与後3日以内に消失

または顕著に改善

有効:投与後3日以内に改善

無効:投与後3日以内に改善の兆なし

悪化:投与後3日以内に悪化

2. 細菌性肺炎

観察は薬剤投与開始後4日目、8日目、15日目に行ない、7日目以内の成績をもとに上記基準に従って著効・有効・無効・悪化を判定した。

3. 統計的検定は、改善以上を有効、不変以下を無効とし、 χ^2 検定により危険率10%以上はN・Sとした。また、著効→悪化を順位ランクとし、順位と検定(Mann-Whitney U-Test)にて有意差を判別した。副作用の集計に際しては、回転しうるように用紙にとりつけた円板の記入票を新たに工夫して使用した。これにより、特定の症状が常に第1順位になるという事態を防ぐことができるわけである。

成 績

1. 症例構成 (Table 1)

各施設から回収された症例は213例であった。まず、これら症例について約束事項、記載項目を検討した結果、14例が脱落症例として除かれた。次いで、残り199例に

Table 1 Objects

	PVPC	ABPC	Omitted
Acute tonsillitis 64	28	30	6
Acute bronchitis 92	45	42	5
Bacterial pneumonia 57	30	24	3

ついてキーコードを開封し、Pivampicillin群とAmpicillin群に類別した。両群ともほぼ同数の症例が得られた(前者103例、後者96例)。

各疾患別に、それぞれPivampicillin群、Ampicillin群における年齢構成、性別、体重、入院・外来別、発病後日数、重症度等を χ^2 検定により比較した結果有意差はなく、両群とも同様な背景因子により構成されていることが示された。

2. 自・他覚症状の変化

i) 急性扁桃炎 (Table 2)

発熱、咽頭痛、嚥下痛、咽頭発赤、扁桃腫大、白苔、膿栓等の自・他覚所見について内服後の変化をみた。各所見とも服用開始4日後ほとんど80%以上の症例に改善をみ、8日後さらに上まわる改善率が示された。これら症状の改善はともに顕著で、Pivampicillin群とAmpicillin群の間に有意な差がみられなかった。

ii) 急性気管支炎 (Table 3)

発熱、胸痛、咳嗽、喀痰性状、喀痰量、喘鳴、ラ音等の所見について観察した。これら所見は、服用開始4日後ほとんど50%以上の改善率を示し、8日後さらに改善した。改善の程度において、Pivampicillin群、Ampicillin群の間に有意な差はみられなかった。

iii) 細菌性肺炎 (Table 4)

発熱、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、喘鳴、呼吸困難、胸痛、ラ音等の所見について観察した。両群とも服用開始後、日を経るに従い各所見は改善したが、とくに咳嗽および喀痰性状の改善に関しては、Pivampicillin群がAmpicillin群に比し有意にすぐれた成績が示された。

3. 総合臨床効果 (Table 5)

急性扁桃炎、急性気管支炎、細菌性肺炎等それぞれの疾患別に両群における臨床効果を比較した。

急性扁桃炎では、Pivampicillin群28例中、著効11例有効15例で有効率93%、Ampicillin群30例中、著効11例有効17例で有効率93%と両群とも高い有効率が示され、臨床効果の上での有意差はみられなかった。

急性気管支炎例は、Pivampicillin群45例中、著効2例有効40例で有効率93%、Ampicillin群42例中、著効7例有効32例有効率93%と、ともに高い成績が示された。

細菌性肺炎例もまたそれぞれ有効率83%および79%と

示され、Pivampicillin 群と Ampicillin 群の間に有意な 差はみとめられなかった。

Table 2 Changes in subjective and objective symptoms in acute tonsillitis

		4 days after starting treatment					8 days after starting treatment				
		Ex-cellent	Good	No change	Wor-sened	Improve-ment (%)	Ex-cellent	Good	No change	Wor-sened	Improve-ment (%)
Pyrexia	PVPC		21	4	0	84		14	0	0	100
	ABPC		25	3	0	89		15	1	0	94
Sore throat	PVPC	10	13	2	0	92	11	4	0	0	100
	ABPC	12	14	2	0	93	13	5	0	0	100
Swallowing pain	PVPC	8	15	2	0	92	11	4	0	0	100
	ABPC	8	13	1	0	95	10	5	0	0	100
Pharyngeal redness	PVPC	13	10	4	0	85	11	5	0	0	100
	ABPC	29	16	4	0	86	13	6	0	0	100
Swelling of tonsils	PVPC	5	16	5	0	81	5	8	0	0	93
	ABPC	6	14	4	0	83	9	7	3	0	84
White fur	PVPC	3	11	1	0	93	5	6	0	0	100
	ABPC	2	5	2	0	78	2	4	0	0	100
Pus plug	PVPC	5	9	1	0	93	4	8	0	0	100
	ABPC	7	8	1	0	94	7	5	0	0	100

Table 3 Changes in subjective and objective symptoms in acute bronchitis

		4 days after starting treatment					8 days after starting treatment				
		Ex-cellent	Good	No change	Wor-sened	Improve-ment (%)	Ex-cellent	Good	No change	Wor-sened	Improve-ment (%)
Pyrexia	PVPC		16	18	0	47		19	9	0	68
	ABPC		19	12	1	59		12	13	0	48
Cough	PVPC	2	25	13	0	68	10	20	6	0	83
	ABPC	3	26	7	0	86	8	20	4	0	88
Sputum amount	PVPC	0	21	19	0	53	1	22	9	0	72
	ABPC	0	22	12	0	65	5	20	6	0	81
Sputum nature	PVPC	1	16	7	1	66	4	7	4	0	73
	ABPC	3	18	6	0	78	4	12	2	0	89
Stridor	PVPC	1	11	5	1	67	2	9	2	0	85
	ABPC	1	8	4	0	69	1	7	2	0	80
Chest pain	PVPC	0	6	1	0	86	1	4	1	0	83
	ABPC	0	7	5	0	58	2	7	3	0	75
Rales	PVPC	1	16	7	0	71	4	13	1	0	95
	ABPC	1	11	7	0	63	1	16	2	0	89

Table 4 Changes in subjective and objective symptoms in bacterial pneumonia

	4 days after starting treatment					8 days after starting treatment					15 days after starting treatment				
	Excellent	Good	No change	Worse- ned	Improve- ment (%)	Excellent	Good	No change	Worse- ned	Improve- ment (%)	Excellent	Good	No change	Worse- ned	Improve- ment (%)
Pyrexia	PVPC	12	8	0	60		12	8	0	60		10	5	0	67
	ABPC	13	5	1	68		10	6	0	63		9	4	0	69
Cough	PVPC	1	18	5	0	79**	10	12	0	100**	11	4	0	0	100**
	ABPC	0	5	15	0	25	4	11	6	71	5	8	5	0	73
Sputum amount	PVPC	0	12	9	0	57	5	12	2	90	55	9	1	0	93
	ABPC	0	6	12	0	83	2	13	6	71	2	12	5	0	74
Sputum nature	PVPC	2	14	1	0	95*	4	5	0	100*	5	2	1	0	88
	ABPC	0	7	4	1	58	2	4	4	55	3	3	2	1	67
Stridor	PVPC	1	6	3	1	64	2	6	1	89	1	8	1	0	90
	ABPC	0	5	1	2	63	1	4	1	63	1	3	1	2	57
Dyspnea	PVPC	1	8	3	0	75	1	9	1	91	2	8	1	0	91
	ABPC	1	9	0	0	100	3	7	0	100	1	7	1	1	80
Chest pain	PVPC	1	10	2	0	85	2	11	0	100	3	8	0	0	100
	ABPC	1	9	0	0	100	1	9	0	100	1	8	0	0	100
Rales	PVPC	1	13	4	0	78	4	11	2	88	5	7	3	0	80
	ABPC	0	9	3	0	75	5	6	5	69	4	7	3	1	73

** P < 0.01 } Significance levels assessed by Mann-Whitney U-Test.
* P < 0.05 }

4. 副作用

1) 副作用発現例数と内訳 (Table 6)

薬剤投与にあたっては、原則として投与前より終了迄、治療目的以外の自・他覚症状のほか末梢血、血液生化学 (GOT, GPT, APT, クレアチニン, BUN), 尿などの検査所見の経時的観察を施行した。

両群を通じ、副作用として胃腸障害、発疹、舌のしびれ感、口内炎、口渇感などが観察されたが、そのほか臨床検査成績を含め異常所見はみられなかった。

急性扁桃炎および急性気管支炎例は薬剤の投与量、投与期間等が同じであるという意から両症例をとりまとめて集計した。これら疾患における副作用の発現は、Pivampicillin 群73例中24例 (32.8%), Ampicillin 群72例中16例 (22.2%) と前者に高率であった ($P < 0.10$)。その内容は胃腸障害が大多数であり、両群を比較すると Pivampicillin 群でその発現も高率であった ($P < 0.20$)。

肺炎例における副作用の発現は、Pivampicillin 群30

Table 5 General clinical effect

		Ex- cellent	Good	Poor	Un- known	Effec- tive rate
Acute tonsillitis	PVPC 28	11	15	2	0	93%
	ABPC 30	11	17	0	2	93%
Acute bron- chitis	PVPC 45	2	40	3	0	93%
	ABPC 42	7	32	3	0	93%
Bacterial pneu- monia	PVPC 30	7	18	4	1	83%
	ABPC 24	4	15	5	0	79%

Table 6 Side effect (number of appearance)

	Acute tonsillitis Acute bronchitis		Bacterial pneumonia	
	PVPC	ABPC	PVPC	ABPC
Total cases	73	72	30	24
Gastrointestinal disturbances	22 (30.1)	12 (16.7)	10 (33.3)	6 (25.0)
Rash	1	2	5	1
Others	1	2	0	1
Total	24 (32.8)	16 (22.2)	13* (43.3)	8 (33.3)

* 2 cases of gastrointestinal disturbance trash.

** Rash appeared after suspending the treatment in 6 cases of pivampicillin group.

Table 7 Side effect (omitted 13 cases)

	PVPC	ABPC
Total cases	109	104
Gastrointestinal disturbance	4 (3.5%)	1 (1.0%)
Rash	3 (2.8%)	3 (2.8%)
Others		2 (1.9%)
Total	7 (6.3%)	6 (5.7%)

例中13例 (43.3%), Ampicillin 群24例中8例 (33.3%) であり、やはり胃腸障害がもっとも多く、Pivampicillin 群に多い傾向がみられたが、Yates の補正を行なった5%危険率では有意差を認めなかった。

ii) 副作用による投与中止例 (Table 7)

副作用による投与中止例は Pivampicillin 群109例中7例 (6.3%), Ampicillin 群104例中6例 (5.7%) とほぼ同数の症例にみられた。Pivampicillin 群は Ampicillin 群に比し、胃腸障害による投与中止例がやや多い傾向にあった (なお6例は投与終了後数日後に発疹をみとめた)。

また、両群を通じ重篤な副作用の発現、あるいはこれによる中止例はなかった。

考 案

Pivampicillin は内服により小腸より吸収され、直ちに分解され Ampicillin となり初めて抗菌作用が発揮されるといわれている。

その特長は、Ampicillin に比較して高い血中濃度や臓器内濃度が得られることである。清水ら⁴⁾ はラットに本剤 10mg/kg 経口投与した場合、2時間後血中濃度は最高に達し (1.6 μ g/ml), 同量の Ampicillin に比し2倍強の値がえられたことを報告している。

また、本剤の臓器内濃度に関しても、ラット・マウスにおいて肝・腎・肺への移行は Ampicillin の約2~4倍高いといわれている^{4) 5)}。

ヒトについて、WILLIAM ら⁶⁾ は10例の被験者に対し Pivampicillin 500mg を経口投与した場合、最高血中濃度は2時間後6mg/ml を示し、同量の Ampicillin 内服に比較して、2倍近い値が得られたことを報告している。

さて、Pivampicillin におけるかかる高い血中濃度あるいは臓器内濃度の有意性が臨床面でいかなる特性として顕性化するか、いろいろ興味深い課題である。

高い血中濃度や臓器内濃度を有する薬剤が、より有効な治療効果をもたらすとすれば、臨床的効用として、まず少量投与の可能性についていわゆる重症化した感染症に対する有効性等の期待がもたせられるであろう。

本治験の成績からすれば、本剤は従来の Ampicillin の通常服用量の半量で、ほとんど同等な効果を示しており、また石神ら⁷⁾は尿路感染症に対して、本剤 500mg/日内服により Ampicillin 1000mg/日内服と同等な治験成績を報告している。

かかる成績からすれば、本剤はさきに述べた少量投与による治療効果という点で一步接近した薬剤といえることができる。

しかしながら、これはむしろ消極的期待ともいえるべきものであり、新しい抗生剤によせる積極的な期待はやはり重症感染症に対する有意性であろう。

本治験での対象例は、急性扁桃炎、急性気管支炎および細菌性肺炎などであり、少なくとも前二者は細菌感染症としては比較的治癒し易い疾患とされている。またここで取り扱った細菌性肺炎にしてもとくに重症化あるいは難治化した症例に限定したわけではなく、むしろ発病後日数もまだ浅く、胸部X線所見においてもいわゆる中等度進展例以下が大多数であった。

これらの事より、本治験は、重症感染症に対する高血中濃度の有意性を言及するには、重症例が不足であったといえよう。

もとより、重症化した症例を集めて二重盲検試験をすることは実際にはなかなかむづかしいことであり、不可能に近い。

副作用に関して、Pivampicillin は Ampicillin に比較して胃腸障害の点で有意に多いことが示された。その内訳は、食欲不振、下痢、胃部不快感、嘔気・嘔吐などであった。

NILSSON⁸⁾は、本剤をミルクあるいは食餌と同時に服用して胃腸障害の軽減・消失をみたすと述べ、またスカンジナビアにおける Leo 社の集計⁹⁾によると、ミルクあるいは食餌と同時に服用により、246 例中胃腸障害を訴えた例は16例(7%)のみであったという。

今回の治験は、毎食後および就寝前の服用を原則としており、上記投与方法による胃腸障害の軽減に関しては、まったく論及できないのであるが、かような投与方法もまた試みられてしかるべきであろう。

そのほか、両群を通じ、発疹の出現がみられ、しかも Pivampicillin 群に多い傾向が示された。また、Pivampicillin 群に投与中止後発疹の出現をみた症例があったが、いかなる機序による出現なのか解釈がむづかしく、本研究ではその事実の記載のみに留めておきたい。なお参考迄に SAMUEL SHAPIRO ら¹⁰⁾は Ampicillin、他のペニシリン製剤、抗生物質以外の薬剤、以上3グループで薬疹の発現について観察した結果 Ampicillin が他のペニシリン製剤に比べて薬疹の発現率が高く、また投与1

週間以後に現われるものが多いことを報告している。

また C. WARREN BIERMAN¹¹⁾らの報告の中にも Ampicillin における遅延型発疹例がみられる。

結 語

1. 急性扁桃炎、急性気管支炎および細菌性肺炎に対する Pivampicillin の臨床効果を二重盲検法にて Ampicillin と比較した。
2. 急性扁桃炎、急性気管支炎例に対しては、Pivampicillin 500mg/日、あるいは Ampicillin 1000mg/日を連続投与し、細菌性肺炎例に対してはおのおのその倍量を投与した。
3. 自・他覚症状および総合臨床効果を観察した結果、Pivampicillin 群、Ampicillin 群とも急性扁桃炎および急性気管支炎例に対して投与開始7日後それぞれ90%の有効率が、また細菌性肺炎例に対して14日後それぞれ80%の有効率が示された。両群の成績に有意な差はなく、すなわち Pivampicillin は Ampicillin の通常服用量の半量投与をもって、同程度の臨床効果を呈することが示された。
4. 副作用として、両群にそれぞれ胃腸障害、発疹等がみられたが、Pivampicillin 群は Ampicillin 群に比し胃腸障害の発現が有意に高率であったが、両群とも重篤な副作用はみられなかった。

文 献

- 1) FOLTZ, E. L.; J. W. WEST, I. H. BRESLOW & H. WALLICK: Clinical pharmacology of pivampicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*: 442-454, 1970
- 2) JORDAN, M. C.; J. B. DE MAINE & W. M. M. KIRBY: Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. *ibid.*: 438-441, 1970
- 3) DAEHNE, V. W.; W. O. GODTFREDSSEN, K. ROHOLT & L. TYBRING: Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. *ibid.*: 431-437, 1970
- 4) 清水喜八郎, 他: Pivampicillin の吸収・排泄・体内動態・代謝。第21回日本化学療法学会総会シンポジウム 1973
- 5) 中沢昭三, 他: Pivampicillin の抗菌力。第21回日本化学療法学会総会シンポジウム 1973
- 6) WILLIAM BRUMFITT, *et al.*: Treatment of urinary tract infection with pivampicillin. *Scand. J. Infect. Dis.* 5: 59, 1973
- 7) 石神襄次, 他: Pivampicillin の臨床効果—比較試験—尿路感染症。第21回日本化学療法学会総会シンポジウム 1973

-
- 8) NILSSON, L. B. *et al.*: Long-term treatment with pivampicillin, a clinical toxicological study. *Nord. Med.* 86: 1381, 1971
- 9) Leo Pharmaceutical Products. General clinical usage of pivampicillin in Scandinavia—Gastrointestinal upset.
- 10) SAMUEL SHAPIRO, *et al.*: Drug rash with ampicillin and other penicillins. *Lancet* No. 7628: 969-972, 1969
- 11) BIERMAN, C. W. *et al.*: Reactions associated with ampicillin therapy. *J.A.M.A* 220 (8): 1098-1100, 1972

EVALUATION OF CLINICAL EFFECTS WITH PIVAMPICILLIN BY DOUBLE BLIND TEST

OSAMU KITAMOTO and HIROYUKI KOBAYASHI

Kyorin University, School of Medicine

YASUMICHI KATO and AKIRA SAITO

Hokkaido University, Faculty of Medicine

KEIZO MATSUMOTO

Tohoku University School of Medicine

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO and MASAHISA OMORI

The Jikei University, School of Medicine

MASATAKA KATSU, IPPEI FUJIMORI and SACHU SHIMADA

Kawasaki City Hospital

KIHACHIRO SHIMIZU

Faculty of Medicine, University of Tokyo

KEIMEI MASHIMO, KAZUFUTO FUKAYA and OTOHIKO KUNII

The Institute of Medical Science, University of Tokyo

KEIICHI NAKAGAWA, JUNZABURO KABE, KENTARO WATANABE, NORIO KIHARA

and TATSUO SUZUKI

Tokyo Kyosai Hospital

MOTOAKI KISHIKAWA, TOSHIYUKI YAMAMOTO and MASAO KASUGAI

Nagoya City University Medical School

YUKIO GOTO and MASARU ONUMA

Tokai Teishin Hospital

HIROSHI OHKUBO and YURUKO OKAMOTO

Kansai Medical School

KENZO SHIOTA and FUMIO MIKI

Osaka University Medical School

KOHEI HARA

Nagasaki University, School of Medicine

NAOKATA SHIMIZU (Controller)

Teikyo University, School of Medicine

1. Clinical effect of pivampicillin was evaluated by double blind tests on the patients of acute tonsillitis, acute bronchitis and bacterial pneumonia in comparison with ampicillin.
2. The dosage employed was 500 mg per day for pivampicillin, and 1,000 mg per day for ampicillin in the treatment of acute tonsillitis and acute bronchitis, while it was doubled in the treatment of bacterial pneumonia.
3. There was no appreciable difference in the clinical effect evaluated by both subjective and objective symptoms as well as by laboratory findings between pivampicillin and ampicillin showing an effective rate as high as 90% within 7 days after starting treatment in the case of acute tonsillitis and acute bronchitis, and 80% within 14 days in the case of bacterial pneumonia.

Pivampicillin administered a half dosage of ampicillin was found to show clinical effects comparable with ampicillin.

4. As side effects, gastro-intestinal disturbances, rash *etc.* were observed in both treatment groups. while the rate of the appearance of gastrointestinal disturbances was significantly higher in pivampicillin group than ampicillin group. No severe side effects were found in both groups.