

## 小児科領域における新広域 Penicillin・Pivampicillin に関する臨床的研究

中 沢 進・佐 藤 肇・渡 辺 修・藤 井 尚 道

都立荏原病院小児科, 昭和大学医学部小児科学教室

岡 秀

田園調布中央病院小児科

近 岡 秀 次 郎

高津中央病院小児科

Pivampicillin は Ampicillin の Pivaloyloxymethyl ester であるが, 内服後生体内で速やかに nonspecific esterase の作用によって分解され, Ampicillin となった成分はよく吸収され, 従来の ABPC に比較して, その血中濃度の peak が 2~3 倍になるとともに諸臓器, 尿中にも活性抗菌性が高濃度に移行する点を特長として誕生した合成 PC (内服) 製剤である。

今回, 小児科領域における本剤についての 2, 3 の検討を行なうことができたので, 今日までの概況について報告する。

## 1. 使用製剤

1 cap. 中 Pivampicillin 125mg (力価) 含有製剤

## 2. 血中濃度, 尿中排泄測定成績

試験菌としては枯草菌 ATCC-6633 の芽胞液を使用, 寒天平板対 Disc 法によって測定した。この際の Standard の希釈は pH 7.2 の Buffer Solution を使用し, 尿中濃度の測定も本液により10倍に希釈して行なった。

## a) 血中濃度 (Table 1)

1回125mgを5名の小児に投与し, 3, 6時間後に血中濃度を測定したが, peakは1時間目にあつて1.0~5.6mcg/ml間に分布し, 5名中2例は高血中濃度を示したが3時間目には血中濃度は低下の傾向をたどり, 6時間目には測定不能に終わった。

250mg投与した12才の1時間値は9.8mcg/mlの高値を示したが, 6時間目は測定不能であった。

## b) 尿中排泄 (Table 2)

内服後6時間目までの尿を蓄尿したものについて測定を行なった。

4名についての成績であるが, 投与量の32~69.6%のが活性の状態で排泄された。

## 3. 臨床使用成績

Pivampicillin の投与法は大半, 1cap. 1日4回(全量0.5g)であり, 5~10日間の使用例が多かった。

臨床効果の判定は, 従来私たちが各

Table 1 Blood concentrations (mcg/ml)

Patients				Blood concentration after administration		
Name	Dose (mg)	Age & Sex	Body weight (kg)	1 hr.	3 hrs.	6 hrs.
M.H.	125mg	5 F	18	3.6	1.15	0
Y.S.	125mg	5 M	17.5	5.6	0.38	0
T.M.	125mg	7 F	19	1.35	1.0	0
Y.H.	125mg	9 M	35	1.45	1.1	0
H.H.	125mg	10 F	27	1.0	0.9	0
S.K.	250mg	12 F	36	9.8	0.66	0

Table 2 Urinary excretion

Patients			0~6 hrs. after administration		
Name	Age & Sex	Body weight (kg)	Concentration	Urinary volume	Recovery rate
Y.S.	5 M	17.5	300mcg/ml	290ml	69.6%
T.M.	7 F	19	400	100	32
Y.H.	9 M	35	260	300	62.4
S.K.	12 F	36	1,200	70	33

種抗生剤の臨床効果の判定に使用している以下の基準に従って行なってみた。

著効(++)……3～4日以内に主症状消退

(肺炎では6～7日以内)

有効(+)……5～6日以内に主症状消退

(肺炎では8～10日以内)

疑問(?)……治療効果判定不能

a) 急性上気道炎, その他……14例 (Table 3)

急性扁桃炎の4例, 高熱と著明な咽頭粘膜の発赤, 腫脹に義膜を伴った急性腺窩性扁桃炎の7例中6例では, いずれも本剤投与後2～4日には平温に復し, 局所

所見も好転の傾向をたどったが, 扁桃周囲炎を伴った1例のみは, 4日の使用で下熱傾向ならびに局所所見の好転がみられず, CERの点滴静注に変更して以後順調な経過をたどった。

急性扁桃炎に後発した2例の両側顎下リンパ節炎には6～8日間の投与を行なっているが, 2例とも3日目には平温に復し, 4～5日目にはリンパ節腫大も著しく縮小し, 圧痛も消失, 以後の再腫脹を認めなかった。

b) 下気道炎………17例

イ) 急性気管支炎その他………10例 (Table 4)

いずれも発熱, 咳嗽増加, 胸部に明らかな気管支所見

Table 3 Results of pivampicillin treatment in upper respiratory tract infections of children

No.	Age & Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Administration of pivampicillin (PVPC)					Microorganisms isolated and PVPC susceptibility	Symptoms at start of treatment	Days till disappearance of main symptoms	Side effect	Remarks (Reappearance of microorganisms)
				Single dose (mg)	Times per day	Daily dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)					
1	5.2 F	17.5	Acute tonsillitis	125	4	0.5	2	1.0	<i>β. Strept</i> (+)	Temp. 38.2°C Pharyngeal erythema and swelling (#)	Normal temperature on 2nd day	—	#
2	5.10 F	18.6	"	125	4	0.5	3	1.5	<i>Staph. aureus</i> <i>Neisseria</i>	Temp. 37.8°C	"	—	#
3	6.2 M	19.2	"	125	4	0.5	3	1.5	<i>Hemophilus</i> <i>Neisseria</i>	"	"	—	#
4	9 M	21.5	"	125	4	0.5	7	3.5	<i>Staph. aureus</i> <i>a. Strept.</i> <i>Neisseria</i>	Temp. 39.1°C	Normal temperature on 3rd day	—	#
5	5 M	17.1	Lacunar tonsillitis	125	4	0.5	2	1.0	<i>Neisseria</i> <i>β. Strept.</i> <i>Staph. aureus</i>	Temp. 39.1°C Pharyngeal erythema and swelling Pseudo membrane	Normal temperature on 2nd day	—	#
6	5.4 F	17.0	Lacunar tonsillitis + Acute nephritis	125	4	0.5	10	5.0	<i>A. Strept</i> (#) <i>ASLO 625 u</i>	Temp. 39.9°C	Normal temperature on 4th day	—	#
7	8 F	21	Lacunar tonsillitis	125	4	0.5	3	1.5	<i>a. Strept.</i> (#) <i>Henoh.</i> (#) <i>Neisseria</i> (#)	Temp. 39.4°C	Normal temperature on 2nd day	—	#
8	7.9 M	23	Lacunar tonsillitis + Furuncle	125	4	0.5	10	5.0	<i>A. Strept.</i> (##)	Temp. 39.0°C Facial furuncle ( <i>Staph. aureus</i> )	Normal temperature on 4th day. Improvement of furuncle	—	#
9	9 F	26	Lacunar tonsillitis	125	4	0.5	6	3.0	<i>A. Strept.</i> (#)	Temp. 38.2°C	Normal temperature on 2nd day	—	#
10	12.5 F	29	"	125	4	0.5	4	2.0	<i>Neisseria</i> <i>a. Strept.</i>	Temp. 38.6°C	Normal temperature on 3rd day	—	#
11	4.11 M	21	Lacunar tonsillitis + Peritonsillitis	125	4	0.5	4	2.0		Temp. 38-39.2°C	No improvement, switched to CER instillation	—	#
12	6 F	26	Streptococcal infection	125	4	0.5	12	6.0	<i>β. Strept.</i> (##)	Temp. 37.8°C	Normal temperature on 2nd day <i>β. Strept.</i> disappeared	—	#
13	6.2 M	27	Submaxillary lymphadenitis	125	4	0.5	8	4.0	<i>β. Strept.</i> (##)	Temp. 38.6°C	Bilateral lymphatic swelling almost disappeared on 4th day	—	#
14	6.7 M	24	"	125	4	0.5	6	3.0	<i>Neisseria</i> <i>Staph. aureus</i>	Temp. 37.3°C Bilateral submaxillary lymphnodes swollen	Normal temperature on 2nd day. Improvement of local symptoms on 4th day	—	#

の証明された急性気管支炎 6 例, 毛細気管支炎 1 例, 気管支喘息 2 例, CF の検査によって明らかにされたマイコプラズマ性肺炎 1 例であるが (CF 2048×), Pivampicillin 使用期間 4~9 日, 大半 6~9 日間となっているが, 全例 2~4 日目には平温に復し, 4~6 日目には胸部所見はほとんど消退した。臨床経過からみて著効 3 例, 有

効 7 例となっているが, マイコプラズマ性肺炎などに対する治療効果などについては, 今後症例を増して再検討してゆく方針である。

ロ) 気管支肺炎…………… 7 例 (Table 5)

治療の対象となった症例は 4 年 8 カ月~12 年 9 カ月に至る比較的年長児の気管支肺炎であり, いずれも発熱,

Table 4 Results of pivampicillin treatment in lower respiratory tract infections of children

No.	B.W. Age (kg) Sex	Diagnosis	Pivampicillin administration			Diagnosis at start of administration	Clinical course	Microorganisms isolated	Side effect	Clinical effect
			Single dose (mg)	Duration (days)	Total (g)					
1	22 5.2 M	Acute bronchitis	125mg (q.i.d.) Total 500mg	9	4.5	Temp. 37.4°C Increase in coughing, sporadic rales in thoracic region	Thoracic symptoms disappeared on 5th day	<i>a-Strept.</i> <i>Hemoph.</i>	-	+
2	24 5.9 M		"	6	3.0	Temp. 37.8°C Same as above	Normal temperature on 2nd day Thoracic symptoms nearly disappeared	<i>Neisseria</i>	-	++
3	22.5 6 M		"	9	4.5	Temp. 37.2°C Same as above	Normal temperature on 2nd day Thoracic symptoms nearly disappeared	<i>a-Strept.</i> <i>Hemoph.</i>	-	+
4	27.8 7.7 M		"	4	2.0	Temp. 37.8°C	Almost cured on 4th day	<i>a-Strept.</i> <i>Hemoph.</i> <i>Staph. aureus</i>	-	++
5	28 8.10 M		"	9	4.5	Temp. 37.4°C	Thoracic symptoms disappeared on 5th day	"	-	+
6	31 F		"	4	2.0	Temp. 37.7°C Same as above	Thoracic symptoms disappeared on 4th day		-	++
7	18.5 4.11 F	Bronchiolar bronchitis	"	9	4.5	Temp. 37.8°C Little bull on total left thoracic region	Normal temperature on 3rd day Thoracic symptoms nearly disappeared on 6th day	<i>Neisseria</i> <i>a-Strept. C</i> <i>Staph. aureus</i>	-	+
8	17.5 4 F	Bronchial asthma	"	8	4.0	Rale (+) in total thoracic region Concomitant use of steroid	Thoracic symptoms nearly disappeared on 5th day		-	+
9	21.5 4.7 M		"	6	3.0	Same as above	"		-	+
10	22 6.1 F	Mycoplasma pneumonia	"	9	4.5	Temp. 37.4°C Shadow (+++) in the middle of right lung	Normal temperature on 4th day Rales disappeared on 6th day Mycopl. CF. 2048 X		-	+

咳嗽増加などで入院、レントゲン所見上明らかな肺炎病巣が発見され、入院時には全例多核白血球の増多が証明されている。全例喀痰培養を行なって起炎菌の証明に努力しているが、各種の菌種が証明され一定の傾向はえられなかった。Pivampicillinの使用期間は5~13日、大半10~13日間におよんでいる。治療開始後2~5日目、大半2~4日目には平温に復し、6~9日目には胸部の聴、打診上の所見は消失し、以後再発もなく順調に経過した。

著効2例、有効5例。気管支肺炎症例中には使用期間の長い症例(服用期間10~13日)が多かったが、いずれの症例も副作用なく治療終了までの内服が可能であった。

c) 小児伝染性膿痂疹……………8例 (Table 6)

いずれの症例も *Staph. aureus* を起因菌とした局所の発赤、びらん、水疱、膿疱などを主症状とした病型であり、出現部位も顔面、胸部、四肢、臀部と多様であった。

Table 5 Results of pivampicillin treatment in bronchial pneumonia of children

No	B.W. Age (kg) Sex	Diagnosis	Pivampicillin administration			Diagnosis at start of administration	Clinical course	Microorganisms isolated	Side effect	Clinical effect
			Single dose (mg)	Duration (days)	Total (g)					
1	18.4.8 F	Bronchial pneumonia	125 (q.i.d.) total 500	5	2.5	Lesion in left lower field Temp. 38.2°C Leuco. 13,200	Normal temperature on 4 th day Thoracic symptoms almost cured by 8 th day	<i>β-Strept.</i>	-	+
2	16.4.8 F		"	11	5.5	Temp. 38~39.0°C Bilateral lesion in portal field	Normal temperature on 2 nd day Thoracic symptoms disappeared by 7 th day	<i>Neisseria</i>	-	++
3	16.4.11 M		"	10	5.0	Temp. 38.5~39.2°C Lesion in right middle field Leuco. 11,600	Normal temperature on 5 th day Thoracic symptoms almost cured by 9 th day	<i>Strept. o.</i> <i>Staph. aureus</i>	-	+
4	27.8.6 F		"	10	5.0	Temp. 39.3°C Lesion in total fields of left side Leuco. 13,100	Normal temperature on 2 nd day Thoracic symptoms almost cured by 9 th day	<i>Staph. aureus</i> <i>Neisseria</i> <i>α-Strept. o.</i>	-	++
5	29.10 E		"	13	6.5	Temp. 38.9°C Lesion in total right side fields Leuco. 12,600	Normal temperature on 2 nd day Thoracic symptoms almost cured by 9 th day	<i>Neisseria Hemoph.</i>	-	+
6	29.11.6 F		"	6	3.0	Same as above Leuco. 10,200	Normal temperature on 3 rd day Thoracic symptoms almost cured by 8 th day	<i>α. Strept. o.</i> <i>Neisseria Hemoph.</i>	-	+
7	31.12.9 M		"	250 (q.i.d.) total 1,000	10	10.0	Temp. 39°C Lesion in right upper field Leuco. 12,400	Normal temperature on 4 th day Thoracic symptoms almost cured by 9 th day	<i>Staph. aureus</i> <i>Neisseria</i>	-



39.0℃の発熱があり、また咽頭粘液培養上、A群溶連菌が $\infty$ に培養上証明されたもののみである。Pivampicillin 投与期間5~6日、治療後は退院までできるだけ頻回に培養を行なってA群溶連菌の消長について観察した。

治療開始後、全例2~3日目には平温となり、咽頭培養によるA群溶連菌も培養上陰性化し、Pivampicillin投与中止後の培養でも、入院後11日目までの検査成績ではA群溶連菌の再出現(再排菌)をみず、臨床的、細菌学的にみて全例、著効例であった。

4. 内服継続の肝、腎機能、血液諸性状  
におよぼす影響 (Table 8)

猩紅熱10例、比較的長期間(10~13日)の投与を行なった気管支肺炎4例について、Pivampicillin投与前後における肝(S-GOT, S-GPT)、腎(BUN)機能、血液所見(赤血球、白血球、血色素)などについて検査を行なってみたが、いずれの症例においてもTable 8の成績のごとく異常値を示した症例に遭遇しなかった。

以上の成績からみて、Pivampicillin 1日0.5g、5~13日間の投与では小児に特記すべき影響をおよぼさないようである。

総括ならびに結び

高吸収性を特長とする新合成内服PC製剤 Pivampi-

collin を使用しての一連の小児科領域における基礎的、臨床的検討を行ない、以下の成果を収めることができた。

1) 内服後1時間の血中濃度は同量 ABPC 投与時と比較しかなり高い症例があったが、6時間目には著しく

Table 9 Results of the therapeutic effects of pivampicillin treatment in the infections of children

Diagnosis	Cases	Duration of pivampicillin (days)	Clinical treatment	Side effect
Acute tonsillitis	10	2~10	++ 10	
Acute lacunar tonsillitis				
Peritonsillitis	4	4~12	++ ?	3 1
Streptococcal infection				
Submaxillary lymphadenitis				
Acute bronchitis	10	4~9	++ +	3 7
others				
Bronchial pneumonia	7	5~13	++ +	2 5
Infectious impetigo	8	5	++ +	4 4
Acute cystitis	1	7	++	1
Scarlet fever	10	5~6	++	10
Total	50	2~13	++ + ?	33 16 1 } 98%

Table 8 Results of hepatic and renal function tests and blood analysis

B.W. (kg)	Age, Sex	Diagnosis	Pivampicillin administration		S-GOT		S-GPT		BUN		WBC		RBC		Hb	
			Duration (days)	Total (g)	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
6	4.2 F	Scarlet fever	6	2.5	31	24	22	18	15.4	16.2	11,200	10,600	418×10 <sup>4</sup>	435×10 <sup>4</sup>	12.2	12.6
19.5	5.1 F	"	5	2.5	28	24	19	17	18.2	17.6	11,600	9,200	416×10 <sup>4</sup>	425×10 <sup>4</sup>	12.4	12.8
19.2	5.3 M	"	5	2.5	28	21	19	18	22.5	21	11,200	9,100	421×10 <sup>4</sup>	416×10 <sup>4</sup>	13.1	13.5
18.6	6.2 M	"	6	2.5	28	23	24	21	15.4	16.2	10,200	9,600	415×10 <sup>4</sup>	426×10 <sup>4</sup>	12.4	12.9
21	6.2 F	"	6	2.5	21	20	17	17	16.2	17.1	9,900	9,200	434×10 <sup>4</sup>	452×10 <sup>4</sup>	12.4	13.1
26	8.6 F	"	5	2.5	36	26	31	21	19.6	18.2	10,300	9,600	454×10 <sup>4</sup>	428×10 <sup>4</sup>	13.8	13.2
27.5	8.6 M	"	5	2.5	22	20	16	14	19.5	19	12,600	9,200	405×10 <sup>4</sup>	412×10 <sup>4</sup>	12.5	13.0
32	10.4 F	"	5	2.5	32	26	26	19	21	19.6	12,700	9,600	415×10 <sup>4</sup>	432×10 <sup>4</sup>	13.2	13.6
33	11.6 F	"	5	2.5	31	28	23	16	18.9	18.0	12,600	9,800	452×10 <sup>4</sup>	450×10 <sup>4</sup>	13.6	13.5
16	4.11 M	Bronchial pneumonia	10	5.0	25	22.5	11	13	18.5	19.0	12,500	6,000	330×10 <sup>4</sup>	361×10 <sup>4</sup>	9.8	9.5
18	4.8 F	"	10	5.0	15	10	7	10	12.5	10.2	13,700	8,300	431×10 <sup>4</sup>	434×10 <sup>4</sup>	11.2	12.4
29	10 F	"	13	6.5	25	16	8	4	11.5	7.8	12,500	7,900	470×10 <sup>4</sup>	480×10 <sup>4</sup>	13.5	13.6
31	12.9 M	"	10	10.0	20.5	19	17	15	15.5	13	13,200	6,500	439×10 <sup>4</sup>	450×10 <sup>4</sup>	13.5	14.0

低下した。

2) 6時間目までの尿中排泄で 69.6% の排泄率を示した症例があった。

3) 1日の投与量 0.5g (125mg, 1日4回投与)で, 12種類の小児感染症計50例を治療し, 上気道感染症, 猩紅熱, 伝染性膿痂疹などでは4~5日間の投与で, 下気道感染症(気管支炎, 毛細気管支炎, 気管支肺炎など)では7~10日前後の使用で, 明らかな臨床的, 細菌学的な治療効果が認められた。

4) 50例中臨床成績は著効33例, 有効16例, 効果判定不能1例で有効率98%であった。(Table 9)

5) 猩紅熱, 気管支肺炎症例について本剤内服前後の肝, 腎機能, 血液諸性状の一部におよぼす影響について

検索してみたが, 異常所見は認められず, また, 消化器障害症状などで連続服用の不能に終わった症例には遭遇しなかった。

(以上の要旨は昭和48年6月, 第21回, 日本化学療法学会総会(於札幌)において報告した)

#### 文 献

- 1) DAEHNE, VON W.; E. FREDERIKSEN, E. GUNDERSEN, F. LUND, P. MØRCH, H. J. PETERSEN, K. ROHOLT, L. TYBRING & W. O. GODTFREDSSEN: Acylolxymethyl esters of ampicillin. *J. Med. Chem.* 13: 607~612, 1970

## CLINICAL STUDIES ON A NEW BROAD SPECTRUM ANTIBIOTIC PIVAMPICILLIN IN THE FIELD OF PEDIATRICS

SUSUMU NAKAZAWA, HAJIME SATO, OSAMU WATANABE and NAOMICHI FUJII

Department of Pediatrics, Municipal Ebara Hospital

Department of Pediatrics, Showa University, School of Medicine

HIDE OKA

Department of Pediatrics, Denenchofu Central Hospital

HIDEJIRO CHIKAOKA

Department of Pediatrics, Takatsu Central Hospital

This paper deals with the findings of laboratory and clinical studies made on a highly absorptive new synthetic antibiotic, pivampicillin, used in the field of pediatrics.

1. Blood levels were extremely high in some patients 1 hour after per os administration when compared with those of ampicillin, while they were low by the end of 6 hours.
2. Urinary excretion was observed in some patients as high as 69.6% by the end of 6 hours.
3. Fifty patients in total consisting of 12 different pediatric infections were treated with a daily dose of 0.5g (125mg q. i. d.). Therapeutic effects were evident by the treatment for 4~5 days in upper respiratory tract infections, scarlet fever, infectious impetigo, and others., whereas for 7~10 days in lower respiratory tract infections (bronchitis, bronchiolar bronchitis, broncho-pneumonia, and others).
4. Of the 50 patients, therapeutic results were excellent in 33, good in 16, indeterminable in 1 with the effective rate of 98% (Table 9).
5. Hepatic and renal function tests were made together with blood analysis on the patients of scarlet fever and broncho-pneumonia, and no abnormal findings were observed. No gastro-intestinal disorders were noticed to interrupt pivampicillin administration.