

小児科領域における Pivampicillin の検討

西村 忠史・小谷 泰・吉田 亮三・浅谷 泰規

大阪医科大学小児科学教室

Penicillin 発見以後、種々の合成 Penicillin が開発され、小児細菌感染症の治療に大きな役割を果たしてきた。

さて、今回 Ampicillin と同じ広範囲の抗菌スペクトラムをもつ経口 Penicillin である Pivampicillin がデンマーク・レオ社で開発された。

このものは Ampicillin にアルキル基を加え、より吸収性を高めたもので、経口投与後は生体で速やかに nonspecific esterase の作用により Ampicillin に加水分解され、血中濃度は Ampicillin と同量の投与により 2 倍以上に達するといわれる。

今度、著者らは本剤を小児細菌感染症に使用する機会をえたので、治療成績と、3 の基礎的成績についてものべる。

成 績

1) 抗菌力

黄色ブドウ球菌、大腸菌に対する Pivampicillin, Ampicillin 感受性を Heart Infusion Agar を用い、日本化学療法学会標準法に準じ平板寒天希釈法で測定した。

(i) 黄色ブドウ球菌に対する Pivampicillin, Ampicillin 感受性

黄色ブドウ球菌32株に対する Pivampicillin 感受性分布ピークは 50mcg/ml にあり、32株中16株は 12.5mcg/ml 以下の濃度で発育阻止されたが、100 mcg/ml ないし以上濃度に発育阻止するものが6株みられた (Fig. 1)。

両者の感受性相関では、ほぼ相関傾向をみたが、Pivampicillin で Ampicillin に 2~3 濃度段階劣る株がみられた。

(ii) 大腸菌に対する Pivampicillin, Ampicillin 感受性
大腸菌22株では Pivampicillin 感受性分布ピークは 12.5 mcg/ml にあり、1.56~25 mcg/ml に 17 株は分布したが、100 mcg/ml ないし以上濃度に発育する株が5株 (22.8%) あった (Fig. 2)。

また、Ampicillin は 3.13 mcg/ml に感受性分布ピークがあり、100 mcg/ml ないし以上濃度に発育する株は Pivampicillin と同数であった (Fig. 3)。

つぎに感受性相関では、Pivampicillin, Ampicillin はほぼ相関したが、Ampicillin に比し抗菌力が1濃度段階劣るものが9株みられた。しかし、Pivampicillin 高度耐性株は Ampicillin にも耐性であった。

2) Pivampicillin の吸収・排泄

健康小児3例に Pivampicillin 2カプセル (Ampicillin

Fig. 1 Distribution of sensitivity of *Staph. aureus* to pivampicillin

Strains	M I C mcg/ml												
	≤0.1	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥100
Pivampicillin	32	4	1	1	1	2	2	3	2	3	7	4	2
Ampicillin	27	4		2		4		6	3	3	4		1

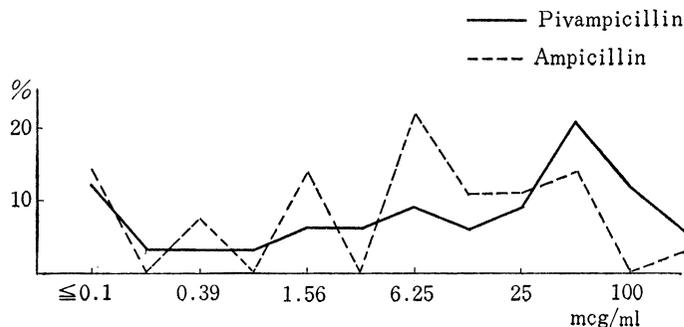


Fig. 2 Distribution of sensitivity of *E. coli* to pivampicillin

	Strains	MIC mcg/ml						
		1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 ≥100
Pivampicillin	22		2	7	8		3	2
Ampicillin	20		9	6			3	2

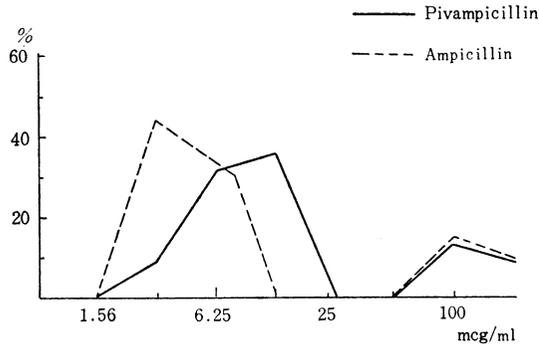
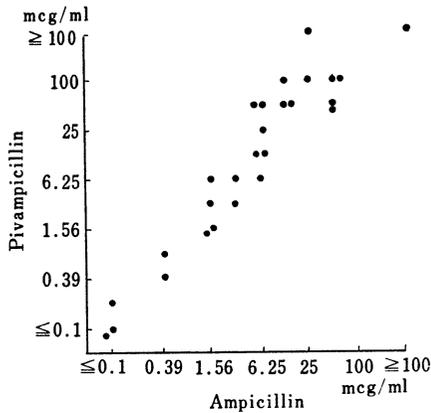


Fig. 3 Comparison of antimicrobial activity of pivampicillin and ampicillin *Staph. aureus* 27 strains



E. coli 20 strains

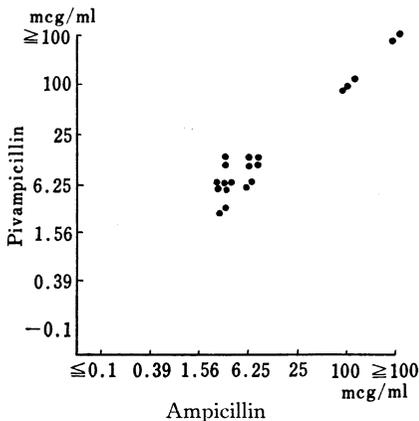
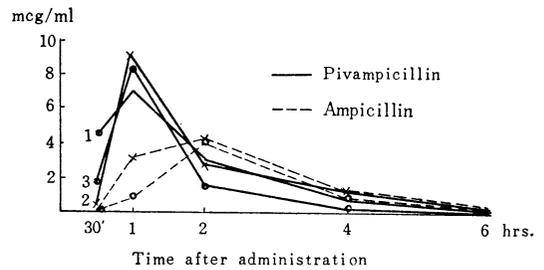


Fig. 4 Concentrations in serum of children after oral administration of pivampicillin and ampicillin



No.	Name	Age	B. W. kg.	Antibiotics	concentration in serum (mcg/ml)				
					30min.	1	2	4	6 hrs.
1	K. N.	12 y.	35.5	P.	4.5	7.0	3.1	0.3	N. D.
				A.	N. D.	0.8	4.0	0.78	0.19
2	H. H.	13 y.	39.5	P.	N. D.	9.2	3.0	1.2	N. D.
				A.	N. D.	3.1	4.1	1.1	0.3
3	I. I.	13 y.	45.0	P.	1.9	8.5	1.7	0.1	N. D.

P: Pivampicillin A: Ampicillin

125 mg 力価相当), Ampicillin カプセル 250 mg を1回経口投与し, cross over で血中濃度ならびに尿中排泄量を測定した。

測定方法は重層法で行ない, 検定菌を *Streptococcus californica* No. 1 とし, standard は血中濃度測定には人血清を, 尿中排泄量測定には 1/15 M 磷酸緩衝液 pH 7.2 を用いた。

なお、経口投与は空腹時に行ない、血中濃度は投与後30分、1、2、4、6時間に採血して測定。尿中排泄量は投与後2、4、6時間までの全尿を回収して測定し、排泄率は投与量を6時間までの尿排泄量の比で表わした (Fig. 4)。

Pivampicillin 投与時の血中濃度ピークは1時間後、平均8.2mcg/ml、2時間後2.9mcg/ml、4時間後0.5mcg/mlで、6時間後には、ほとんど血中に証明されなかった。

いっぽう、Ampicillin では投与1時間後、平均1.9mcg/ml、濃度ピークは2時間後で平均4.0 mcg/ml、4時間後0.94 mcg/ml、6時間後0.24 mcg/mlであり、ピーク値で Pivampicillin は Ampicillin の約2倍の血中濃度を示した。

尿中排泄は、血中濃度測定に平行して行なった6時間までの総排泄量は、Pivampicillin では79.4mg、113.1mg、234.5 mg とばらつきがみられたが、排泄率は平均56.9%であった (Table 1)。

Table 1 Concentrations in urine of children after oral administration of pivampicillin and ampicillin

A single dose of 250mg of pivampicillin and ampicillin

No.	Name	Anti-biotics	Concentration(mg)			Total concent. (mg)	Recovery (%)
			2	4	6 hrs.		
1	K.N.	P.	45.0	28.1	6.3	79.4	31.6
		A.	57.6	87.5	4.9	150.0	60.0
2	H.H.	P.	68.0	23.0	22.1	113.1	45.3
		A.	80.0	50.0	43.2	173.2	69.3
3	I. I.	P.	145.0	27.0	1.9	234.5	93.8

P.: Pivampicillin A.: Ampicillin

いっぽう、Ampicillin では、総排泄量は2例で、それぞれ150mg、193.2mgで、排泄率は平均64.6%であり、排泄率に大差はなかった。

3) 小児細菌感染症に対するPivampicillinの使用成績

気道感染症8例、尿路感染症2例、計10例に対してPivampicillin の治療を試みた。

年齢は5~14才、投与量は1日375~1,000gmで、体重kg当り10.0~30.3mgであり、1日3~4回に分け内服させた。投与期間は3~7日である。

効果判定は、気道感染症では主要症状の消失または著しい改善を投与後24時間までにみたものを著効、72時間までを有効、72時間経過しても症状の改善のみられないものを無効と判定した。

なお、尿路感染症では投与後96時間までに臨床症状の改善、菌消失、尿所見の正常化をみとみたものを有効と判定した。

治療成績は10例中有効9例、無効1例であった (Table 2)。

つぎに2、3の症例について治療経過を述べる。

症例2 腺窩性扁桃炎 7才 男児

発熱38.8℃、咳嗽、咽頭痛の主訴で来院した。

扁桃発赤、扁桃偽膜を認めた。直ちにPivampicillin 1日500mgの投与を行なった。

投与2日目には解熱傾向をみとめ、咽頭痛も軽減し、白血球数も10,200/mm³から7,800/mm³と減少した。

なお、咽頭培養では *Neisseria*, *Staphylococcus epidermidis* を検出、*Staphylococcus epidermidis* は ABPC 感受性であった。

症例5 咽頭炎 11才10カ月 女児

発熱38.2℃、咽頭痛を主訴として来院。急性咽頭炎の

Table 2 Clinical result

No.	Patient	Age (yrs)	Sex	Diagnosis	Bacteria	Pivampicillin		Clinical improvement (days)	Response	Side effect
						Dosage (mg/day)	Duration (days)			
1	M.T.	8.9	F.	Tonsillitis	<i>Staph. epid.</i>	500(22.7)	6	3	Good	—
2	M.M.	10.0	F.	Tonsillitis	<i>Staph. epid.</i>	500(12.4)	7	3	Good	—
3	T.O.	10.0	M.	Pharyngitis	<i>Neisseria</i>	500(20.0)	5	3	Good	—
4	J.M.	11.0	M.	Pharyngitis	α - <i>Strept.</i>	375(11.5)	3	3	Good	—
5	K.I.	11.9	F.	Pharyngitis	α - <i>Strept.</i>	1,000(19.2)	4	3	Good	—
6	T.Y.	14.0	M.	Pharyngitis	<i>Neisseria Diploc.</i>	500(10.0)	6	—	Poor	—
7	S.K.	5.0	M.	Pharyngitis Bronchitis	α - <i>Strept.</i>	375(22.1)	5	3	Good	—
8	A.N.	7.0	M.	Pharyngitis Bronchitis	<i>Staph. aureus</i>	750(27.6)	6	2	Good	—
9	A.T.	7.0	F.	Cystitis	<i>E. coli</i>	375(16.2)	3	3	Good	—
10	Y.T.	11.0	M.	Cystitis	—	1,000(30.3)	5	3	Good	—

診断にて Pivampicillin 1 日 1,000mg を分4 にて投与した。

投与後2日目には解熱、咽頭痛は消失し、咽頭発赤も改善された。

なお、来院時の咽頭培養では *α-Streptococcus*, *Neisseria* を検出した。白血球数は使用前 11,200/mm³ で、4日目には 4,500/mm³ となり、血沈も1時間値 38mm, 2時間値 60mm より、1時間値 22mm, 2時間値 63mm と好転した。

症例 6 咽頭炎 14才 男児

14日前から発熱、頭痛、咳嗽があった。某医に治療をうけたが改善なく来院した。咽頭炎と診断。

Pivampicillin 1 日 500 mg 投与した。咳嗽は4日目には軽減したが、咽頭発赤軽減せず、本剤の投与を中止した。

治療前、咽頭培養で *Neisseria*, *Diplococcus* を検出したが、投与後も消失しなかった。

なお、Pivampicillin 投与量が体重 kg 当り 10mg のため投与量に問題があったと思われる。

症例 7 咽頭炎、気管支炎 5才 男児

4日前から咳嗽、喘鳴あり、発熱37.9℃で来院した。咽頭炎、気管支炎の診断で、Pivampicillin 1 日 375mg を3回に分け投与した。

来院時、咽頭発赤著明、呼吸音粗であったが、投与2日目には咳嗽も消失した。4日目には咽頭発赤も軽減。

なお、来院時の咽頭培養では、主に *α-Streptococcus* と少数の *Staphylococcus aureus*, *Neisseria* を検出したが、投与4日目には *Neisseria* だけを検出した。また、*α-Streptococcus* は ABPC 感受性であった。

そして、白血球数も来院時 12,600/mm³ と増加していたが、投与4日後には 5,900/mm³ となり、血沈も1時間値 30mm から 15mm と改善した。

症例 9 急性膀胱炎 10才 男児

4日前から下腹部痛、排尿痛、頻尿があった。

某医にて治療をうけていたが好転せず来院した。来院時、検尿で尿蛋白強陽性、沈渣で白血球多数、赤血球1視野5~10個を認めた。Pivampicillin 1 日1,000mg を投与したが、2日後には尿蛋白も陰性、白血球は1視野3~5個、赤血球1視野にて1~2個となり、3日後には下腹部痛、排尿痛も軽減した。なお、自覚症状は6日目には完全に消失した。有意尿中細菌は発病後、来院までに日を経過し、かつ来院までの治療との関連もあり証明されなかった。

4) 副作用

内服も容易でとくに副作用と思われるものはなかった。

また、末梢血液像、尿所見、血清トランスアミナーゼに異常所見はみられなかった。

むすび

今日、小児科領域において Aminobenzyl-penicillin の使用頻度は高く、日常第1次選択薬剤として用いられるのも、グラム陽性・陰性に有効な広域性スペクトラムを有しているからである。

今回、我々が検討した Pivampicillin は酸性側で安定で、それは Ampicillin に比し、より安定で、吸収後は nonspecific esterase の作用により Ampicillin に加水分解され、Ampicillin とは同量投与で、その血中濃度は約2倍に達するといわれている。

したがって、小児では用量の点で Ampicillin にくらべ有利性があり、少量で有効性が期待される。

感受性はブドウ球菌、大腸菌に対し、Pivampicillin は Ampicillin とほぼ類似の感受性パターンを示したが、相關では Ampicillin に比し抗菌力が1~3濃度劣る株がみられた。

吸収排泄については Pivampicillin (Ampicillin 250mg 相当) を1回投与して cross over で血中濃度をみると、濃度ピークは30分後で、Ampicillin の1時間後より早く現われ、濃度も約2倍高値を示した。しかし、投与4時間以後は、ほぼ変わらぬ推移を示した。

また、投与後6時間までの排泄率を両者でくらべると、平均値ではほとんど差がなく、個々の例では Ampicillin のほうがより排泄率を示した。

臨床効果は10例について検討したが、有効9例、無効1例で、すぐれた臨床効果を示した。ただ無効例は体重 kg 当り1日投与量 10 mg で、投与量に問題があった。

副作用としては特記すべきものはみられず、本剤の小児使用量は1日 20~30 mg/kg が現在では適当であろう。

本論文の要旨は昭和48年6月第21回日本化学療法学会で発表した。

文 献

- 1) DAEHNE, W. V.; FREDERIKSEN E., GUNDERSEN E., LUND F., MRCH P., PETERSEN H. J., ROHOLT K., TYBRING L. & GODTFREDSSEN W.O.: Acyloxymethyl esters of ampicillin. J. Med. Chem. 13: 607~612, 1970
- 2) JORDAN, M. C., DEMAINE J. B. & KIRBY W.M.M.: Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 438~441, 1970
- 3) DAEHNE W.V., GODTFREDSNE W.O., ROHOLT K. & TYBRING L.: Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. *ibid.* 431~437, 1970

- 4) FOLTZ E.L.; WEST J.W., BRESLOW I.H. & WALLICK ~454, 1970
H.: Clinical pharmacology of pivampicillin. *ibid.* 442

THE LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF PIVAMPICILLIN IN PEDIATRIC FIELD

TADAFUMI NISHIMURA, YASUSHI KOTANI, RYOZO YOSHIDA
and YASUNORI ASATANI

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

The authors carried out the laboratory and clinical studies of pivampicillin. The results were as follows:

The sensitivity was determined by the plate dilution method with 32 strains of Coagulase-positive *Staphylococcus* and 22 strains of *E. coli*.

The growth was inhibited at the concentrations of less than 6.25 mcg/ml in 43.7 % of 32 strains of *Staphylococcus* and 40.9% of 22 strains of *E. coli*. The activity of pivampicillin was similar to that of ampicillin against *Staphylococcus* and *E. coli*.

The absorption and excretion of pivampicillin were compared with those of ampicillin in cross-over studies. The subjects were given orally a single dose of 250 mg.

The serum concentrations obtained with pivampicillin were about 2 times higher than those with ampicillin.

The urinary excretion of pivampicillin was slightly lower than that of ampicillin.

Pivampicillin was effective in 9 of 10 patients with various infection.

No side effects were observed in any patient.