

Pivampicillin の吸収・排泄・代謝および外科における臨床応用

石山 俊次・中山 一誠・岩本 英男
 岩井 重富・鷹取 陸美・川辺 隆道

日本大学医学部石山外科

Pivampicillin はデンマーク・レオ社中央研究所において、Aminobenzyl-penicillin (ABPC) の 3 位に Pivaloyloxymethyl- をエステル結合させた製剤である。

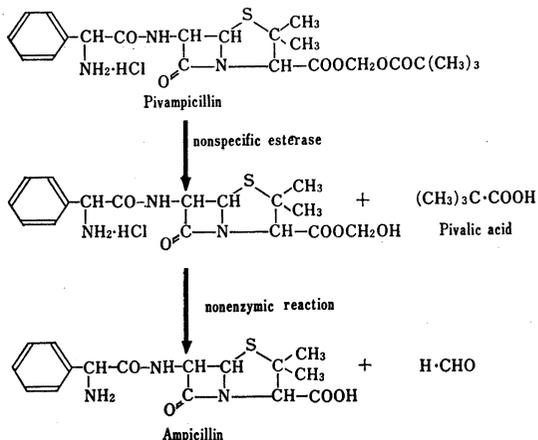
Pivampicillin 自体も抗菌力をもつが、ABPC と比較すると抗菌力はおとる。

Pivampicillin は生体内では速やかに nonspecific esterase の作用により Pivampicillin と不安定な Ampicillin の hydroxymethyl ester に加水分解され、さらに、Ampicillin とホルムアルデヒドに自然分解する (Fig. 1)。

I 病巣分離菌の感受性分布

外科病巣由来の *Staphylococcus aureus* 54 株の Pivampicillin および他の 20 薬剤に対する感受性試験を、日本化学療法学会標準法により寒天平板希釈法で、Heart

Fig. 1 Structure of pivampicillin

Table 1 Sensitivity distribution of *Staph. aureus* to pivampicillin in surgical field (54 strains)
MIC (mcg/ml)

	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
ABPC			2		3	1	7	8	5	1	2	4	21
PVPC				2	2	1		3	9	5	6	2	24
AMPC				2	3		5	11	4	2	3	2	22
CER	3	5	14	10	9	13							
CET		1	1	35	14	1					2		
CEP		1	4	23	16	7		1	1	1			
CEZ				1	14	17	9	3		1			9
CEG					1		2	7	29	4		2	9
CEX						1		7	40	4		1	1
TC					1	20	1	1	1	2		1	27
CP										39	6	9	
SM								21	6	5	1		21
KM							6	22	13	4	1		8
KDM			1	2	14	14	27	2				2	6
VSM						1		4	8	33	1		7
LVM								10	16	17	4		7
GM				5	16	32		1					
DKB			1	4	17	19	10		1			1	1
NM					3	12		21		10		2	7
CL												1	53
NA											2	1	51

infusion agar, pH 7.0 を使用し, 37°C で24時間培養後の最小発育阻止濃度を測定した。

その結果, Pivampicillin 自体にも抗菌力があり, AB-PC および AMPC より 2~5 段階, MIC がおとる成績であった (Table 1)。

いっぽう, 外科病巣由来, 大腸菌 49 株の成績では, Pivampicillin は *Staphylococcus aureus* の場合と同様に抗菌力を有し ABPC および AMPC より 1~2 段階, 抗菌力がおとるが, Pivampicillin 自体かなりの抗菌力を有していることがわかった (Table 2)。

しかし, この抗菌力については, 本剤がアルカリ側に pH が傾くと, はなはだ不安定であり, 3 位のエステルがはずれ, ABPC となる可能性が指摘されていることから, 培地中の pH あるいは, 病巣菌から生ずる nonspecific esterase により分解を受け, ABPC となっていることも否定できない。

II Pivampicillin の吸収・排泄

(1) 標準曲線: Pivampicillin の Standard curve の作成は *Bacillus subtilis* ATCC6633 株を検定菌とする Cylinder plate method でおこなった。培地は Citrate agar (クエン酸ナトリウム 1%, ペプトン 1.5%, 肉エキス 0.3%, 寒天 1%) を用いた。pH の影響については

PBS, pH 6.0, 7.0, 8.0 および Monitrol serum ではまったく阻止円に影響はみられなかった (Fig. 2)。

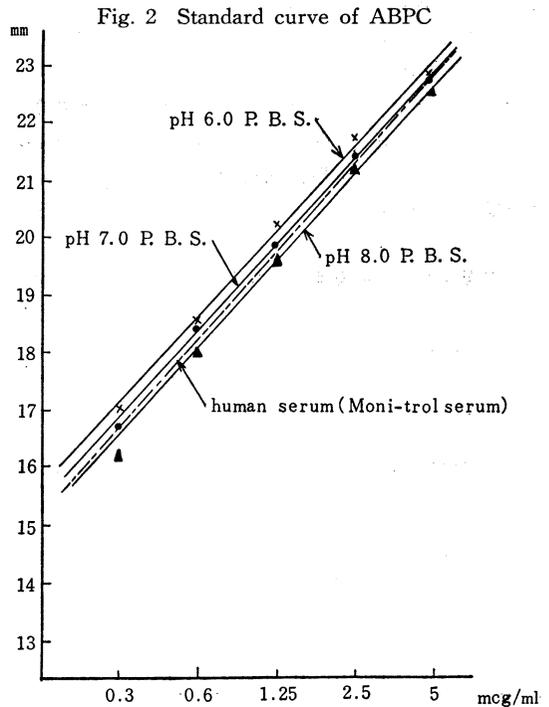


Table 2 Sensitivity distribution of *E. coli* to pivampicillin in surgical field (49 strains)
MIC (mcg/ml)

	≤0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
ABPC				1	1	6	19	7	2		2	16
PVPC					1	1	13	18	2	2	7	10
AMPC						6	24	6	1		3	14
CER					1	30	6	1	2	1		14
CET						1	1	7	14	15	3	13
CEP						1		2	5	6	22	18
CEZ					5	9	5	7	13	2	2	11
CEG							4	14	15	7	2	12
CEX							1	17	16	7		13
TC					14	7					1	13
CP					1	1	18	3	1	3		27
SM						2	11	3	3	3	3	29
KM						17	21	9				7
KDM				1	15	26	5	2			1	5
VSM						2	21	9	5	1		6
LVM						2	8	16	17	4	2	5
GM				8	19	20	4	2	1			
DKB					5	10	11	23	4	1		
NM					3	12	18	14	1		1	5
CL			1	23	10	3	2					15
NA					3	30	15					6

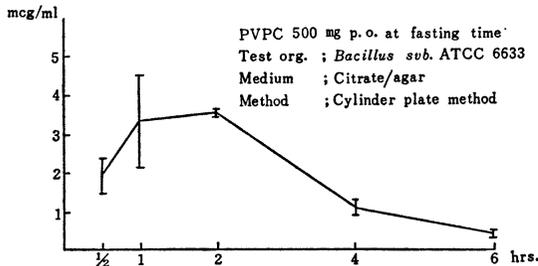
(2) 血中濃度および尿中濃度：健康成人2名について Pivampicillin 500 mg を早朝空腹時に経口投与し、 $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4, 6 時間までの各時間の血中濃度, 尿中濃度および尿中の penicilloic acid の濃度を測定した。測定方法は上述の方法により, Standard は pH 7.0 P.B.S を用い, 培地は 10 ml の Seed single layer を用いた。血中濃度は 500 mg 投与後, 30分に平均 1.88 mcg/ml, 1 時間後に 3.4 mcg/ml, 2 時間後に最高値となり 3.5 mcg/ml, 4 時間で 1.08 mcg/ml, 6 時間で 0.42 mcg/ml であった (Table 3, Fig. 3)。

尿中濃度も, 血中濃度と同様の方法で測定した。500

Table 3 Serum levels of pivampicillin.
500 mg p.o. (at fasting)

	0	$\frac{1}{2}$	1	2	4	6 hrs.
I. N (6.03 mg/kg)	-	2.3	2.1	3.4	1.25	0.53mcg/ml
H.K (5.74 mg/kg)	-	1.45	4.6	3.6	0.91	0.30 "
Average	-	1.88	3.4	3.5	1.08	0.42 "

Fig. 3 Serum levels of pivampicillin



mg 経口投与後の尿中濃度は, 4 時間後に最高濃度に達し, 平均 131.4 mg/ml を示した。6 時間後でもなお, 平均 24.0 mg/ml を示し, 6 時間までの平均尿中回収率は 60.7% であった (Table 4, Fig. 4)。

いっぽう, 尿中における penicilloic acid の濃度を Iodometric assay により測定した。

その結果, 投与後, 2 時間に最高濃度 228.5 mcg/ml に達し, 6 時間後は 62 mcg/ml となり, 比較的早く尿

Fig. 4 Urinary excretion of pivampicillin

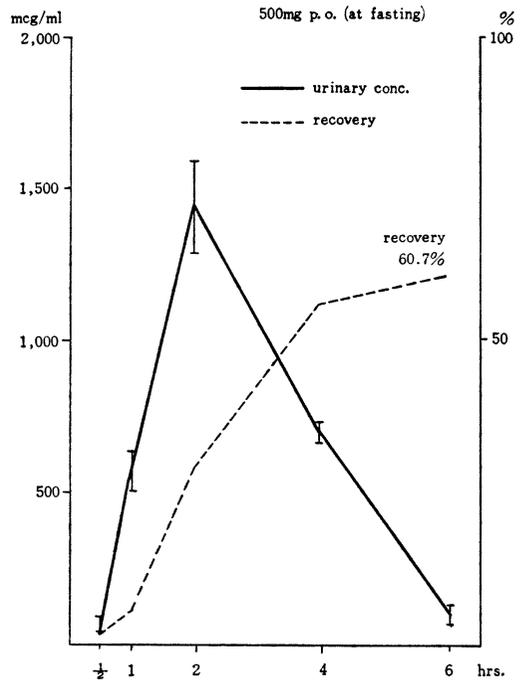


Table 4 Urinary excretions of pivampicillin 500 mg p.o. (at fasting)

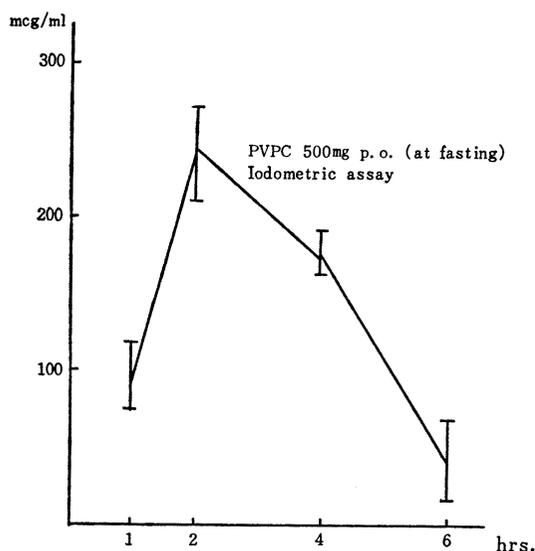
	0	$\frac{1}{2}$	1	2	4	6 hrs.	Recovery
I. N (6.03 mg/kg)	-	40	625	1,590	720	122.5 mcg/ml	304.3 mg (60.8%)
		220	40	65	200	180 ml	
		8.8	26.0	103.4	144.0	22.1 mg	
H. K (5.74 mg/kg)	-	85	500	1,290	660	77.5 mcg/ml	303.0 mg (60.7%)
		85	35	105	180	335 ml	
		7.2	15.5	135.5	118.8	26.0 mg	
Average	-	8.0	27.5	119.4	131.4	24.0 mg	310.3 mg (60.7%)

中より排泄されることがわかった (Table 5, Fig. 5)。

Table 5 Urinary concentrations of penicilloic acid.
pivampicillin 500 mg p. o. (at fasting)

	½	1	2	4	6 hrs.
I. N.	-	75	215	165	75 mcg/ml
H. K.	-	95	242	175	49 "
Average	-	85	229	170	62 "

Fig. 5 Urinary concentrations of penicilloic acid.
pivampicillin 500 mg p. o. (at fasting)



III 臓器内濃度

成熟SD系ラット3匹1群に Pivampicillin を 20mg/kg 早朝空腹時に経口投与し、その臓器内移行を検討した。

½, 1, 2, 3 時間後に屠殺し、脱血後、各臓器を摘出し、生理的食塩水で洗浄、99%のエタノールを加え Homogenize し、遠沈上清を被検液とし、組織内濃度を Cylinder plate method にて測定した。

その結果、各臓器ともに (筋肉を除き) 投与後1時間にピークを示し、肝が最も高く、ついで腎、血清、肺、心、脾、筋肉の順であった (Table 6, Fig. 6)。

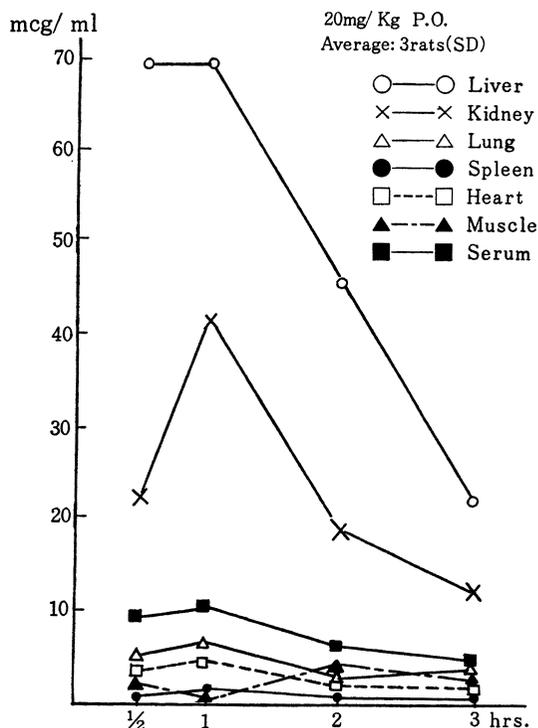
IV 生体内代謝

Pivampicillin の生体内代謝を検討するため、Thin layer chromatography (TLC) を用い発色反応 (Colorization) および Bioautogram を作成した。

Table 6 Tissue concentration of pivampicillin.
20 mg/kg p. o.
Average : 3 rats (SD)

	½	1	2	3 hrs
Liver	69.0	69.0	45.0	22.5 mcg/g
Kidney	22.5	42.0	18.0	12.3 "
Lung	2.82	4.35	1.8	1.26 "
Spleen	0.88	0.8	0.56	0.6 "
Heart	1.8	2.43	1.05	0.84 "
Brain	0	0	0	0 "
Muscle	1.23	0.72	2.22	1.11 "
Serum	9.1	11.0	6.4	3.0 mcg/ml

Fig. 6 Tissue concentration of pivampicillin.
20 mg/kg p. o.
Average : 3 rats (SD)



支持体 (Adsorbent) には Eastman chromatogram No. 6061 を、溶媒系としては EtOAc : AcOH : H₂O = 8 : 1 : 1 の系を用いた。また発色には 0.5% KMnO₄ を用いた。

その成績は Fig. 7, Fig. 8 のとおりで、Bioautogram

では Pivampicillin は Rf 値 0.2 と 0.57 の部 2 つのスポットを認めた。ABPC は Rf 値 0.2 の部位単一のスポットを認めた。

Fig. 7 Bioautograms of pivampicillin

Thin layer : Eastman Chromogram No. 6061
Solvent : EtOAc : AcOH : H₂O = 8 : 1 : 1
Test organism : *Bacillus subtilis*

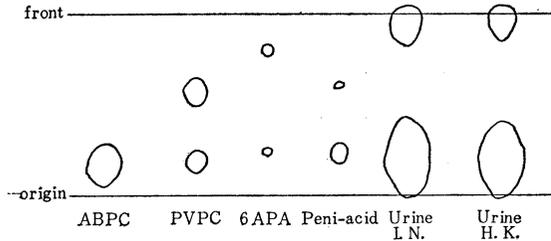
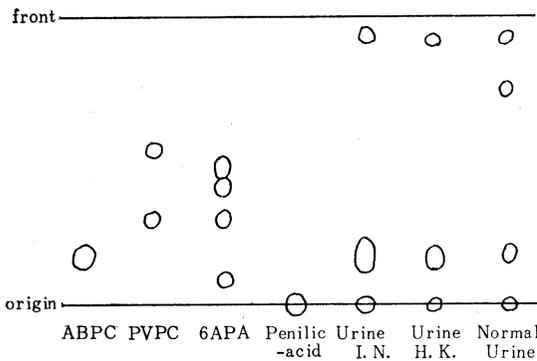


Fig. 8 Thin layer chromatography of pivampicillin

Thin layer : Eastman Chromogram No. 6061
Solvent : EtOAc : AcOH : H₂O = 8 : 1 : 1
: 0.5% KMnO₄



ポットを認めた。いっぽう、Pivampicillin 500 mg 経口投与後の人尿では ABPC の位置および Rf 1.0 の部位に 2 つの大きなスポットを認めた。Rf 値 1.0 部のスポットは ABPC の代謝物である、いわゆる Transformation product と思われる (Fig. 7)。また発色については Fig. 8 のとおりである。

V 臨床成績

外科的感染症 (13 例の感染予防を含む) 24 例に Pivampicillin を使用し、その臨床効果を検討した。1 回投与量は最少量 125 mg から最高量 500 mg、投与期間は最少 2 日から最高 12 日間である。投与総量は最少 1,500 mg から最高 16,500 mg であった。年齢別分布は 11 才から 63 才までであった。疾患別内訳は外科感染症 11 例のうち軟部組織感染症 8 例、骨髓炎 1 例、尿路感染 2 例であった。

起炎菌別には *Staphylococcus aureus* によるもの 2 例、*Staphylococcus epidermidis* 3 例、*Pseudomonas* 1 例、*Staphylococcus aureus* と *Pseudomonas* との混合感染 1 例であった。

臨床効果判定基準は Pivampicillin 使用後 48 時間までに症状の緩解を認めたものを有効とした。その結果、感染予防を除く 11 例のうち 8 例が有効、1 例無効、不明 2 例で、有効率 72.7% であった。

なお、副作用については、悪心 2 例、悪心および投与後 11 日目の発疹を生じたもの 1 例、投与後 9 日目に発疹を生じたもの 1 例の計 4 例であった (Table 7, Table 8)。

Table 7 Clinical responses of pivampicillin

No.	Name	Sex	Age	Disease	Organism	Dose/day	Days	Total dose	Adjuv. therapy	Side effect	Response
1	T. K.	F	60	infected burn	<i>Staph. aureus</i>	250mg × 3	3	2,250mg	-	-	good
2	Y. S.	M	18	cystitis	<i>Staph. epid.</i>	500mg × 3	3	4,500mg	-	-	good
3	S. K.	M	53	osteomyelitis	<i>Pseud.</i>	250mg × 3	3	2,250mg	-	-	poor
4	H. O.	M	22	carbuncle	<i>Staph. epid.</i>	250mg × 3	3	2,250mg	incision	Nausea	unknown
5	K. K.	M	30	acute urethritis	<i>Staph. aureus</i>	250mg × 3	3	2,250mg	prostate massage	-	good
6	T. Y.	F	24	abscess	<i>Pseud.</i> <i>Staph. aureus</i>	250mg × 3	12	8,000mg	incision	Nausea Exanthema	good
7	K. O.	F	14	infected wound	<i>Staph. epid.</i>	250mg × 3	3	2,250mg	-	Nausea	good
8	S. M.	F	14	infected wound	-	125mg × 3	9	3,375mg	-	Exanthema	good
9	T. O.	F	63	infected burn	-	250mg × 3	10	7,500mg	-	-	good
10	K. T.	M	47	infected wound	-	250mg × 3	5	3,750mg	incision	-	good
11	Y. K.	M	40	felon	-	250mg × 3	2	-	-	-	unknown

Table 8 Clinical uses of pivampicillin (Chemoprophylaxis)

No.	Name	Sex	Age	Disease	Dose/day	Days	Total dose	Side effect
1	H. H.	M	33	contused wound (sutured)	125mg×4	3	1,500mg	-
2	M. H.	M	29	contused wound (sutured)	250mg×4	4	4,000mg	-
3	T. K.	F	46	open fracture	250mg×4	6	6,000mg	-
4	Y. K.	M	36	contused wound & burn	500mg×3	6	9,000mg	-
5	S. O.	M	31	contused wound & open fracture	500mg×3	11	16,500mg	-
6	M. K.	M	11	contused wound (sutured)	250mg×3	3	2,250mg	-
7	H. H.	M	33	excoriated wound	500mg×3	3	3,000mg	-
8	M. G.	M	18	contused wound	250mg×3	4	3,000mg	-
9	Y. S.	M	11	contused wound	250mg×3	2	1,500mg	-
10	Y. I.	M	63	contused wound (sutured)	250mg×4	5	5,000mg	-
11	S. S.	M	34	skin graft	500mg×3	6	9,000mg	-
12	K. I.	M	19	cut wound (sutured)	250mg×4	4	4,000mg	-
13	Y. K.	M	11	contused wound (sutured)	250mg×3	3	2,250mg	-

VI 結 論

Pivampicillin について基礎的、臨床的検討をおこない、次のような結論をえた。

1) 病巣分離黄色ブドウ球菌(54株)の感受性分布: Pivampicillin 自体にも抗菌力があり、1.56 mcg/ml 以下に5株、6.25 mcg/ml 以上では100 mcg/ml 以上に24株、次いで12.5 mcg/ml に9株認めた。ABPC と比較すると約2~5段階 MIC がおとる成績であった。

2) 病巣分離大腸菌(49株)の感受性分布: Pivampicillin のピークは12.5 mcg/ml にあり、18株(36.7%)、次いで6.25 mcg/ml に13株(26.5%)、100および100 mcg/ml 以上に17株(34.7%)であった。ABPC と比較すると1~2段階抗菌力がおとるが、Pivampicillin 自体も大腸菌に対して、かなりの抗菌力を有している。

3) 血中濃度および尿中排泄: PBS を Standard とする Cylinder plate method では500 mg 経口投与時、2時間にピークがあり、平均3.5 mcg/ml であった。尿中濃度は、4時間にピークがあり、平均131.4 mcg/ml、6時間までの Recovery は60.7% であった。

4) 尿中 Penicilloic acid の濃度: 尿中における Penicilloic acid の濃度を Iodometric assay により測定した。そのピークは血中濃度と同様、2時間にあり、228.5 mcg/ml、6時間で62 mcg/ml となり比較的早く尿中から排泄される。

5) 臓器内濃度: SD 系ラット3匹1群での成績では、20 mg/kg 投与時、肝に最も高く、腎、血清、肺、心、脾、筋肉の順であった。

6) 生体内代謝: Pivampicillin の生体内代謝について TLC を用い検討し、生体内では、Pivampicillin は代謝され ABPC と、ABPC の代謝物である Transformation product を証明した。

7) 臨床使用成績: 外科的疾患24例に Pivampicillin を使用し、感染予防を除く11例のうち8例に有効、1例無効、不明2例で有効率72.7%であった。副作用は4例に悪心3例、および発疹を2例に認めた。

なお、各種臨床機能検査は実施しなかった。

参 考 文 献

- 1) DAHNE VON, W. *et. al.*: Acyloxymethyl esters of ampicillin. *J. Med. Chem* 13 (4) : 607~612, 1970

- 2) ROLINSON, G. N. *et al.*: Penicillin metabolites. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 654~660, 1964
- 3) ISHIYAMA, S. *et al.*: Absorption and distribution of ^{14}C -sulfobenzylpenicillin. *Advances in antimicrobial and antineoplastic chemotherapy.* Urban & Schwarzenberg 1972
- 4) 石山俊次, 他: 外科における Aminocyclohexylpenicillin (ACPC). *Jap. J. Antibiotics* 23 (1): 76, 1970
- 5) 石山俊次, 他: Sulfobenzyl-penicillin (SBPC) の基礎および臨床的研究。 *Chemotherapy* 19 (8): 988~998, 1971
- 6) 中山一誠: 病巣由来黄色ブ菌の各種抗生剤感受性分布及びそのフェージ型別との関係について。 *日大医誌* 26 (1): 118, 1967
- 7) 岩本英男, 他: カップ法による検討。 *最新医学* 27 (2): 287~292, 1972

ABSORPTION, EXCRETION AND METABOLISM OF PIVAMPICILLIN AND ITS CLINICAL APPLICATION IN SURGERY

SHUNJI ISHIYAMA, ISSEI NAKAYAMA, HIDEO IWAMOTO, SHIGETOMI IWAI,
MUTSUMI TAKATORI and TAKAMICHI KAWABE

Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine
(Director: Prof. SHUNJI ISHIYAMA)

Basic and clinical studies were conducted on pivampicillin, and following results were obtained.

- 1) The sensitivity distribution among 54 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from surgical lesions.: Pivampicillin by itself had antibacterial activity below 1.56 mcg/ml in 5 strains, while above 100 mcg/ml in 24 strains and above 12.5 mcg/ml in 9 strains. In comparison with ampicillin, MIC of pivampicillin was inferior by 2~5 steps.
- 2) The sensitivity distribution among 49 strains of *E. coli* isolated from surgical lesions.: The peak of sensitivity of pivampicillin was observed at 12.5 mcg/ml in 18 strains (36.7%), followed by 6.25 mcg/ml in 13 strains (26.5%). In 17 strains (34.7%), 100 or more than 100 mcg/ml was necessary to exhibit the antibacterial activity. Compared with ampicillin, the antibacterial activity was inferior by 1~2 steps. Pivampicillin by itself, however, demonstrated a considerable antibacterial activity against *E. coli*.
- 3) Blood concentration of pivampicillin and excretion in urine: Using the cylinder plate method and PBS as the standard, the peak concentration in the blood was observed 2 hours after an oral administration of 500 mg, showing an average value of 3.5 mcg/ml. The urinary concentration reached its peak after 4 hours with an average of 131.4 mcg/ml. Total recovery by 6 hours was 60.7%.
- 4) Urinary concentration of penicilloic acid: The concentration of penicilloic acid in urine was measured by the iodometric assay. The peak of 228.5 mcg/ml was obtained after 2 hours coinciding with the peak concentration in the blood, followed by 62 mcg/ml after 6 hours, suggesting a relatively early excretion in urine.
- 5) Tissue concentration: In a group of 3 rats of SD strain, the concentration was the highest in the liver after the administration of 20 mg/kg. This was followed by the kidney, serum, lung, heart, spleen and muscle concentrations.
- 6) Metabolism *in vivo*: Metabolism of pivampicillin *in vivo* was studied using TLC. Pivampicillin was metabolized *in vivo* and there demonstrated ampicillin as well as the transformation product of ampicillin.
- 7) Results of the clinical use: Pivampicillin was used in 24 cases of surgical infections. In 13 of these cases excluding chemoprophylaxis, good effects were observed in 8, failure in 1, and unknown in 2, giving an effective rate of 72.7%. Side effects were observed in 4, nausea in 3 and exanthema in 2.