

Pivampicillin (Ampicillin ester) の整形外科領域における臨床的検討

近 藤 茂

大阪医科大学整形外科学教室

いとぐち

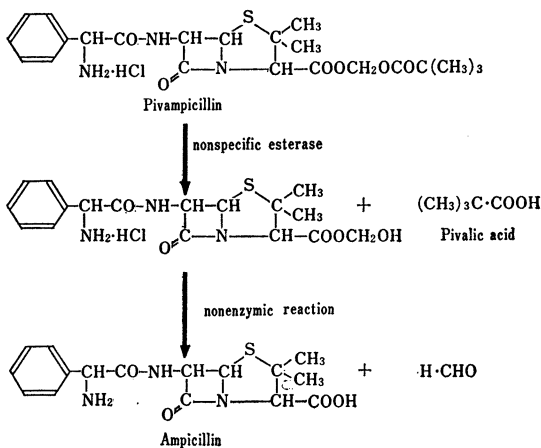
Pivampicillin は D- α -aminobenzyl penicillin の pivaloyloxymethyl ester であり、Fig. 1 のごとき構造式であらわされる。すなわち化学名は pivaloyloxymethyl D- α -aminobenzyl-penicillinate hydrochloride であり、分子量は 500.01 である。水溶液は酸性側で安定であると報告されている。生体内では速やかに Ampicillin に加水分解されるが、消化管よりの吸収がきわめて良好であるため Ampicillin に比べて、ピーク時では 3 倍以上の血中濃度をうることができると発表されている。

なお、本抗生物質は、20°C で、水、クロロホルム、および各種アルコールには易溶であるが、エーテルには難溶であり、熱に対する安定性は、100°C、168 時間で 75.9%、80°C、36 日で 91.9%、60°C、6 カ月で 94% の回収率を示すと記載されている。

さらに、本抗生物質は、上述のごとく、体内にて nonspecific esterase の作用をうけ、Ampicillin に分解して抗菌作用を発揮するものであり、本剤自体は抗菌力をもたないといわれている (Fig. 1)。

Ampicillin の抗菌スペクトラムは、レオ社資料によれば Table 1 に示すごとくであり、グラム陽性菌、およびグラム陰性菌の双方に殺菌作用を有するものである。

Fig. 1 Structural formula of pivampicillin



この表よりみるに、本抗生物質は、整形外科領域における、骨関節感染症の起炎菌とみなされるものの多くに抗菌力を有していることが判明したので、著者は、かかる疾患に対して本剤を使用し、いささかの成績をえたので、以下に発表する。

症 例

本研究における対象は、24例の整形外科領域における化膿性感染症患者であり、その年齢、性別分布は Table 2 に示すごとくであり、これらの患者における病巣については、Table 3 にその詳細について列記した。

症例の大部分が、開放創、または術後感染によるものであり、このことは、感染症のパターンが社会の発展、変動によって変化していることを示すものとして、はなはだ興味深い点であろう。

また、これらの病巣より検出せる菌、およびその各種抗生物質に対する感受性は、Table 4 に示した。これらの多くは黄色ブドウ菌であったが、慢性感染巣にては、グラム陰性桿菌の検出率が高くなっている。

本表に掲げたものは、Pivampicillin 投与前に、病巣よりの膿汁、分泌液、穿刺液などから検出せるものであるが、著者がくりかえして報告しているように、常在菌の問題や、抗生物質投与中に生じる菌の交替現象もあるゆえ、検出菌、すなわち感染菌（起炎菌という意味）とは断定しがたい点があり、これについては、今後の問題としたい。

検出率が高いのは、増菌培養を極力行なっていることと、培養材料の採取前は事情の許すかぎり最低 5 日間にわたりすべての抗生物質の投与を中止しているゆえであろう。

なお、検出菌の感受性測定には、3 濃度ディスク法を使用している。

以上の操作によって、22 症例で黄色ブドウ菌を検出しているが、そのうち、9 株が、ペニシリン耐性菌であったこと、したがって、Ampicillin に対する耐性株も、ある程度に認められたことは、注目に値すると考えられる。

Table 1 Antibacterial spectrum of ampicillin

Organisms		M.I.C. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
		Ampicillin	PC G
<i>Staph. pyogenes</i> (Oxford)	1227	0.05	0.02
<i>Staph. pyogenes</i> (Smith)	1474	0.05	0.02
<i>Staph. pyo. var. aureus</i>	1232	0.05	0.01
<i>Staph. pyo. var. aureus</i>	1233☆	0.05	0.02
<i>Staph. pyo. var. aureus</i>	NCI B 8588	0.06	0.02
<i>Staph. pyo. var. aureus</i>	1399☆	0.05	0.02
<i>Staph. pyo. var. aureus</i>	1402☆	0.05	0.02
<i>Staph. pyo. var. aureus</i> =	1083☆	125.0	125.0
<i>Strep. pyogenes</i> β type	1489☆	0.01	0.005
<i>Strep. pyogenes</i> β type	1490☆	0.02	0.01
<i>Strep. pyogenes</i> β type	1488☆	0.01	0.06
<i>Strep. pyogenes</i> α type	1479☆	0.02	0.005
<i>Strep. pyogenes</i> α type	1482☆	0.01	0.005
<i>Diploc. pneumoniae</i>	1222☆	0.02	0.05
<i>Diploc. pneumoniae</i>	1224☆	0.05	0.02
<i>Diploc. pneumoniae</i>	1251☆	0.02	0.1
<i>Strept. fecalis</i>	1591	1.25	2.5
<i>Strept. fecalis</i>	NCI B 8191	5.0	12.5
<i>Strept. fecalis</i>	NCI B 8192	5.0	12.5
<i>Strept. fecalis</i>	1274	1.25	1.25
<i>Neisseria catarrhalis</i>	NCTC 3622	0.12	0.005
<i>Hemophilus influenzae</i>	1584☆	0.5	0.5
<i>Hemophilus influenzae</i>	1585☆	0.25	0.5
<i>Hemophilus influenzae</i>	1583☆	0.25	0.5
<i>Hemophilus parainfluenzae</i>	1586☆	0.12	0.25
<i>Alcaligenes fecalis</i>	NCI B 8156	5.0	5.0
<i>E. coli</i>	1014☆	5.0	50.0
<i>E. coli</i>	1015☆	2.5	25.0
<i>E. coli</i>	1590☆	5.0	50.0
<i>E. coli</i>	1589☆	2.5	25.0
<i>E. coli</i>	1013☆	5.0	25.0
<i>Aerobacter aeroges</i>	NCI B 418	250.0	250.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1052	1.25	6.25
<i>Shigella shigae</i>	NCTC 4837	0.5	5.0
<i>Shigella shmitzi</i>	1079	0.6	5.0
<i>Shigella flexneri</i>	1078	1.25	12.5
<i>Shigella sonnei</i>	NCTC 8220	5.0	50.0
<i>Salmonella paratyphi A</i>	1070	0.6	6.25
<i>Salmonella paratyphi B</i>	1385☆	1.25	5.0
<i>Salmonella typhi</i>	NCTC 8393	0.25	2.5
<i>Salmonella typhi muriun</i>	1416☆	1.25	6.25
<i>Proteus vulgaris</i>	1055☆	5.0	5.0
<i>Proteus vulgaris</i>	NCTC 401	5.0	25.0
<i>Proteus mirabilis</i>	1431☆	1.25	5.0
<i>Proteus morgani</i>	NCTC 2815	62.5	500.0
<i>Pseud. pyocyanea</i>	1058	250.0	500.0

☆ Strains, isolated from patients

(Leo Data)

= Penicillinase producing organism, resistant against penicillin, tetracycline, and chloramphenicol.

投与量および投与期間

Pivampicillin は、Ampicillin に換算して 125 mg (力価) のカプセルとして、経口投与したが、成人にては、

250 mg 1 回を、1 日 4 回投与するのを原則としている。また、小児にては、年齢、体重を考慮して、適宜加減した。また、投与期間は、最短 3 日より、最長 35 日におよんでいる。

Table 2 Age and sex of patients

Age	Male	Female	Total
0 ~ 9	2	1	3
10 ~ 19	1	3	4
20 ~ 29	1	1	2
30 ~ 39	0	1	1
40 ~ 49	2	3	5
50 ~ 59	2	2	4
60 ~ 69	2	2	4
70 ~	1	0	1
Total	11	13	24 pts.

効果判定基準

整形外科領域の感染症に対する化学療法の効果判定基準には、他の臨床医学と異なり、2, 3 の困難な問題点が存する。

その一は、前述したごとく、起炎菌の決定が、混合感染が多いために、困難であること、したがって、治験症例が、被験抗生物質に適当なものであったか、否かという問題であり、そのことは、病巣に対し、適当な整形外科的治療が行なわれていたか、否かの問題である。

かりに、病巣にて検出された菌のほかに、感染の成立に重要な役割を演じている菌があり、それが、Ampici-

Table 3 Diagnosis of patients

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis
1	J. N.	18	m	exogenous osteomyelitis (tibia)**
2	K. D.	7	m	exogenous osteomyelitis (tibia)*
3	D. C.	8	m	exogenous osteomyelitis (radius and ulna)*
4	O. G.	42	f	exogenous osteomyelitis (thumb)*
5	O. T.	23	m	exogenous osteomyelitis (radius)**
6	Y. S.	53	f	exogenous osteomyelitis (radius)*
7	M. B.	27	f	exogenous osteomyelitis (tibia)**
8	Y. N.	72	m	exogenous osteomyelitis (tibia)*
9	K. T.	5	f	exogenous osteomyelitis (tibia)**
10	S. M.	17	f	exogenous osteomyelitis (humerus)*
11	M. H.	62	f	exogenous osteomyelitis (tibia)**
12	N. S.	53	m	exogenous osteomyelitis (femur)**
13	M. S.	62	m	exogenous osteomyelitis (femur)**
14	S. G.	53	f	exogenous osteomyelitis (radius)**
15	M. T.	68	f	exogenous osteomyelitis (radius)**
16	K. R.	46	m	exogenous osteomyelitis (calcaneus)***
17	Y. H.	36	f	exogenous osteomyelitis (tibia)*
18	N. N.	19	f	exogenous osteomyelitis (tibia)*
19	R. D.	19	f	exogenous osteomyelitis (tibia)**
20	C. H.	62	m	bed sore caused by spinal diplegia
21	E. N.	47	f	suppurative arthritis (knee joint)
22	K. N.	49	f	suppurative arthritis (knee joint)
23	N. A.	44	m	chronic hematogenous osteomyelitis (tibia)
24	F. N.	52	m	chronic hematogenous osteomyelitis (femur)

Notes : * infections after primary closure of the open fracture.

** post-operative infection of the osteosynthesis.

*** post-operative infection of the open reduction.

illin の抗菌スペクトラムの外に属していたり、または、Ampicillin に対して、高度の耐性を有している時には、Pivampicillin の効果は当初より期待できないであろう。

また、骨折部に化膿性感染を生じているときには、これに適応する外固定が行なわれているや、否やが、治療成績を左右する上に、重要な意義をもつのは当然である。さらに、病巣内に、固定用金属材料が、感染異物として、存在している場合や、腐骨が存在しているような場合には、存在していないときに比べて、化学療法の結果が悪いのは、明らかであろう。

ゆえに、著者はかかる問題について考慮を払いつつ、

本臨床研究の成績判定を行なった。すなわち、整形外科的治療法については、Pivampicillin 投与前と全く同様の療法を続けることとして、第二の問題による誤差を避けたが、検出菌については、それをもって、起炎菌と断定する条件はそろっていないが、一応 Pivampicillin 投与中の検出菌の消長と、臨床所見、検査室成績の一致をみたときに、治療成績判定の一条件として検討を行なうこととした。

以上のごとき細菌学的な検討のほか、局所温度、発赤、腫脹、疼痛、膿汁や分泌物の増減といった局所的臨床所見、発熱、食思などの全身所見、さらに第3の条件

Table 4 Organisms detected in lesions and their sensitivity

Case No.	Organisms detected	ABPC	PC G	MPIPC	CER	CP	TC	SM	KM	EM	CL
1	<i>Staph. aureus</i>	++	++	+++	+++	+	+	-	+	++	-
2	<i>Staph. aureus</i>	++	++	+++	+++	++	+	+	++	+	-
3	<i>Staph. aureus</i>	++	+	+++	++	+	++	+	+++	++	-
4	<i>Staph. aureus</i>	+++	++	+++	++	++	++	+	+++	+	-
5	<i>Staph. aureus</i>	+	+	+++	++	+	++	+	+++	++	-
	<i>Proteus vulgaris</i>	++	-	-	++	+++	++	+	++	-	+++
6	<i>Staph. aureus</i>	+++	++	+++	++	++	+	++	+++	++	-
7	<i>Staph. aureus</i>	-	-	+++	++	++	+	-	+++	+	-
8	unknown										
9	<i>Staph. aureus</i>	-	-	++	+++	++	++	+	+++	++	-
10	<i>Staph. aureus</i>	+	-	++	++	++	++	+	++	++	-
11	<i>Staph. aureus</i>	++	+	++	+++	++	++	+	++	++	-
	<i>Proteus vulgaris</i>	++	-	-	++	++	++	++	++	-	+++
12	<i>Staph. aureus</i>	+	-	+++	+++	++	++	+	++	++	-
	<i>Proteus vulgaris</i>	++	-	-	++	+++	+	+	++	-	+++
13	<i>Staph. aureus</i>	+	-	+++	++	++	++	+	++	++	-
	<i>E. coli</i>	++	-	-	+++	++	++	+	++	-	+++
14	<i>Staph. aureus</i>	+	-	++	+++	++	+	-	++	+	-
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	++	-	-	+++	++	+	++	+++	-	++
15	<i>Staph. aureus</i>	+	-	++	+++	++	++	+	++	++	-
	<i>Proteus vulgaris</i>	+++	-	-	++	++	++	++	++	-	+++
16	<i>Staph. aureus</i>	+	-	++	+++	++	++	+	++	++	-
17	unknown										
18	<i>Staph. aureus</i>	++	+	+++	+++	++	++	++	+++	+	-
19	<i>Staph. aureus</i>	-	-	+++	++	++	+	+	++	+	-
20	<i>Staph. aureus</i>	++	+	+++	++	+	+	-	+	+	-
	<i>E. coli</i>	+++	-	-	++	+	++	+	++	-	+++
21	<i>Staph. aureus</i>	++	+	+++	++	++	++	++	+++	+	-
22	<i>Staph. aureus</i>	++	+	+++	++	++	+	++	++	+	-
23	<i>Staph. aureus</i>	++	+	+++	++	+	+	-	++	+	-
24	<i>Staph. aureus</i>	++	+	+++	+	+	+	-	++	+	-
	<i>Proteus vulgaris</i>	++	-	-	++	+	+	-	++	-	+++

として、赤血球沈降速度、白血球数の消長などの検査室成績をもって、本抗生物質の臨床成績判定の材料とした。なお、本論文における疾患は、Table 3 および4に示したごとく、ほとんどが、化膿性骨髄炎ではあるが、ほかの感染症も含まれるので、具体的な臨床成績の判定は、つぎの要項によっている。

前述の3条件、すなわち、検出菌、臨床所見（患者の愁訴を含む）および検査室成績の消長のうち、3条件がすべて消失したものを(+9)、2条件が消失し、1条件が著明に改善されたものを(+8)、1条件が消失し、2条件が著明に改善されたものを(+7)、3条件が著明に改善されたものを(+6)、2条件が著明に改善され、1条件がやや改善されたものを(+5)、1条件が著明に改善され、2条件がやや改善されたものを(+4)、3条件が、すべてやや改善されたものを(+3)、2条件がやや改善され、1条件が全く改善されなかったものを(+2)、1条件がやや改善され、2条件に全く改善をみなかったものを(+1)とし、3条件ともに改善をみなかったものを(+0)とした。また1条件に増悪をみたとき

には、他の条件に好転をみても、適宜、点数を下げた。この結果(+0)以下となったものは増悪として分類した。

かくして、(+9)から(+7)までを著効ないし全治、(+6)から(+4)を有効、(+3)から(+1)をやや有効、(+0)を無効として判定した。

臨床効果および考案

かくしてえた Pivampicillin の臨床成績は Table 5 に示すごとく、著効6、有効8、やや有効4、無効6、増悪0となった。

さて、以上の症例のうち、著効例と無効例に関して考察を加えてみたい。

まず、著効例（第2, 4, 6, 18, 21, および22例）についてみるに、うち4例が術後感染による exogenous osteomyelitis であるが、すべて、開放骨折の一期閉鎖後に生じたものであり、病巣内に骨片固定用の金属材料の存在がなかったものである。さらに検出菌をみるに、Ampicillin に対して、高感受性すなわち(卅)ないし比較的感受性すなわち(卅)を有していた。

Table 5 Clinical effects of pivampicillin

Case No.	Dosage per day	Period	Results and classifications	
1	250 mg × 2	7 days	Good	+ 5
2	125 mg × 4	5 days	Excellent	+ 7
3	125 mg × 4	5 days	Good	+ 4
4	250 mg × 4	5 days	Excellent	+ 7
5	250 mg × 4	3 days	Fair	+ 2
6	250 mg × 4	4 days	Excellent	+ 8
7	250 mg × 4	5 days	Poor	+ 0
8	250 mg × 4	6 days	Good	+ 5
9	125 mg × 4	5 days	Poor	+ 0
10	250 mg × 4	5 days	Poor	+ 0
11	250 mg × 4	6 days	Good	+ 5
12	250 mg × 4	4 days	Fair	+ 1
13	250 mg × 4	4 days	Fair	+ 1
14	250 mg × 4	5 days	Poor	+ 0
15	250 mg × 3	4 days	Fair	+ 3
16	250 mg × 4	5 days	Poor	+ 0
17	250 mg × 4	5 days	Good	+ 5
18	250 mg × 4	5 days	Excellent	+ 7
19	250 mg × 4	5 days	Poor	+ 0
20	250 mg × 4	35 days	Good	+ 4
21	250 mg × 4	5 days	Excellent	+ 7
22	250 mg × 4	5 days	Excellent	+ 8
23	250 mg × 4	5 days	Good	+ 6
24	250 mg × 4	6 days	Good	+ 5

一方、無効例(第7, 9, 10, 14, 16, および19例)について検討するに、これら6例は、すべて、術後感染であるが、開放骨折の一期閉鎖後に生じたものは、わずかに1例(第10例)のみであり、そのほかは、すべて、金属内副子、髄内釘、キュルシユナー鋼線などによる骨接合術、または観血的整復術後に生じたものであった。これらにおいては、病巣内に残留する固定用の金属材料が感染異物となって、化学療法の効果を防げたものと考えられる。すなわち、Pivampicillinの有効濃度が、病巣内に到達しえたとしても、内副子の溝部、骨螺子のラセン部、または髄内釘の凹部などに潜伏する菌に対しては、十分な抗菌作用が発揮できないことは、十分に想定しうるところである。かつて、著者は、数次にわたり、各種抗生物質の全身投与時における骨髄内および骨折血腫内移行濃度を、動物またはヒトにおいて測定し、血中濃度との関係を追究し、さらに、骨、関節組織における感染症の予防、および治療に関する化学療法の基礎に言及し

たが、かかる感染異物は、往時はもちろん、優秀な抗生物質が出現した今日においても、さらに検討すべき問題を今後に残していると思われる。

また、以上の無効例において、病巣から検出された菌をみるに、ほとんどが Ampicillin に対して、比較耐性すなわち(+), または耐性すなわち(-)であった。しかし、1例(第14例)は、黄色ブドウ球菌と、肺炎桿菌の混合感染と考えられる症例であったが、肺炎桿菌が、Ampicillin に対して、比較的感受性を示していた。これらは、やはり主要感染菌が、黄色ブドウ球菌であり、肺炎桿菌は感染の成立には、付随的な意義しかもっていなかったゆえと考えられる。

以上から、Pivampicillinの病巣内移行濃度、感染異物の存在の有無および病巣に存する菌の Ampicillin に対する感受性という条件が、本抗生物質の整形外科領域における感染症に対する治療成績を左右する重要な条件であろう。

Table 6 Liver function test

Case No.	Evelyn-Malloy (mg/dl)		Meulengracht		GOT		GPT		Al. P-tase (King-Armstrong)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	0.4	0.4	4	4	25	26	17	19	5.3	5.2
2	0.3	0.3	5	4	27	24	9	11	14.3	14.0
3	0.5	0.4	4	5	11	13	8	10	6.5	5.9
4	0.7	0.6	4	4	19	21	11	11	3.3	3.6
5	0.4	0.3	5	5	9	10	18	15	4.5	4.7
6	0.4	0.4	4	5	14	14	7	9	3.7	5.1
7	0.6	0.5	6	6	11	12	7	10	2.9	4.0
8	0.5	0.6	5	5	10	14	9	12	3.3	5.5
9	0.6	0.6	4	4	15	17	8	10	13.3	14.1
10	0.4	0.5	5	4	19	19	23	22	4.7	5.2
11	0.5	0.5	5	5	22	20	25	23	3.9	4.4
12	0.5	0.7	5	6	29	33	20	26	3.8	4.7
13	0.7	0.8	4	4	23	23	27	28	5.6	5.2
14	0.6	0.7	5	5	35	32	33	32	4.4	4.1
15	0.7	0.6	5	5	29	31	24	23	5.3	5.3
16	0.5	0.5	5	6	30	33	28	29	3.3	3.2
17	0.8	0.7	6	4	33	29	26	24	4.3	4.0
18	0.7	0.7	4	5	24	26	22	23	3.6	4.0
19	0.7	0.7	5	5	28	28	20	23	12.4	13.3
20	0.6	0.6	5	5	29	32	27	30	5.6	6.1
21	0.3	0.3	5	4	31	33	28	29	6.7	7.0
22	0.5	0.5	5	5	34	33	27	28	4.4	4.7
23	0.3	0.3	5	6	29	32	27	27	8.9	9.0
24	0.6	0.7	5	5	33	34	29	31	5.5	5.6

次は、有効例(第 1, 3, 8, 11, 17, 20, および23例)について検討するに、Pivampicillin 投与前の検出菌が不詳であった第8例, および第17例をのぞき, すべて黄色ブドウ球菌は、Ampicillin に対して、比較的感受性を有していたが、第1例および第11例は、骨接合術後の感染であり、病巣内に内副子が感染異物として存在しており、もし、当初より存在していなければ、さらに良好な成績をうることができたと考えられる(事実、これら2例は外固定後、感染内副子を抜去し、Pivampicillin の投与を続行したところ、前記3条件とも著明なる改善をみている)。

また、第3例は、Pivampicillin 投与中に、患家の事情によって転医せるもので、さらに投与を続行しえたならば、より望ましい成績がえられたのではないかと考えられる症例であった。

Pivampicillin の投与前に、菌の検出が不成功であった第8例および第17例は、臨床所見および検査室成績と

ともに、著明に改善したものであるが、検出菌の消長が不明であるゆえ、(+5)と判定したものである。この症例も、検出菌が追跡しえたならば、さらに効果判定では上位の成績となしえたであろう。

第20例の瘻性対麻痺による褥創も、長期間にわたるもので、尿路感染を褥創以外にくりかえし生じており、第23例および第24例の慢性化膿性骨髄炎(chronic haematogenous osteomyelitis)は、小児期に発病し、再三、再発をくりかえした症例で、いずれも、長期間の化学療法を受けていたものであるが、幸いにも、Ampicillin には比較的感受性があり、前述の条件を、ほぼ満足させてくれたので、各々(+4), (+6), (+5)と判定した。

最後に、やや有効の症例群(第5, 12, 13, および15症例)について述べると、すべて、骨接合術ないし観血的整復固定術後の感染であり、病巣内に固定用金属材料の残留があり、これが、上述した理由によって治療成績に悪影響をもったと考えられる。

Table 7 Renal function test

Case No.	Albuminuria		Sediment		BUN (mg/dl)	
	before	after	before	after	before	after
1	(-)	(-)	nor.	nor.	16.0	14.7
2	(-)	(-)	nor.	nor.	15.5	16.7
3	(-)	(-)	nor.	nor.	14.0	15.5
4	(-)	(-)	nor.	nor.	17.7	16.9
5	(-)	(-)	nor.	nor.	16.4	17.6
6	(-)	(-)	nor.	nor.	20.4	21.8
7	(-)	(-)	nor.	nor.	20.0	19.6
8	(-)	(-)	nor.	nor.	19.7	20.0
9	(-)	(-)	nor.	nor.	17.8	17.3
10	(-)	(-)	nor.	nor.	16.6	17.6
11	(-)	(-)	nor.	nor.	19.9	20.6
12	(-)	(-)	nor.	nor.	18.8	18.0
13	(-)	(-)	nor.	nor.	17.0	17.0
14	(-)	(-)	nor.	nor.	15.5	15.8
15	(-)	(-)	nor.	nor.	18.8	18.7
16	(-)	(-)	nor.	nor.	17.7	19.0
17	(-)	(-)	nor.	nor.	18.9	20.0
18	(-)	(-)	nor.	nor.	20.0	21.0
19	(-)	(-)	nor.	nor.	19.7	18.9
20	(+)	(+)	cyland (+)	cyland (+)	24.4	23.9
21	(-)	(-)	nor.	nor.	18.8	17.9
22	(-)	(-)	nor.	nor.	20.0	21.9
23	(-)	(-)	nor.	nor.	21.1	19.0
24	(-)	(-)	nor.	nor.	19.4	20.0

また、これらの症例では、すべて、Ampicillin に対し比較的耐性の黄色ブドウ菌のほかに、各々、グラム陰性桿菌の混合感染がみられ、これらの桿菌は、Ampicillin に対し、すべて比較的感受性または高感受性であった。このことは、前述せるとく、黄色ブドウ菌が主感染菌であり、これにグラム陰性桿菌が付随していたものと解釈することによって、検出菌と臨床治療成績の関係を説明しうるものと思われる。

副 作 用

本発表における症例は、いずれも Pivampicillin の投与前および投与後さらに必要に応じて投与中において、肝機能（ビリルビン量、黄疸指数、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼなど）、腎機能（蛋白尿、沈渣、BUN など）、さらに血液所見の検査を行なっているが、本抗生物質によると思われる変化は、全例において認められなかった（Table 6, 7, 8）。

また、Pivampicillin においては、発疹と胃腸障害が報告されているが、本症例においては、第20例において、投与後35日目に上腹部痛を訴え、投与を中止した1例以外には、まったく、副作用をみなかった。また第20例も投与前から、しばしば上腹部痛を訴えており、Pivampicillin 投与中の愁訴が、はたして本抗生物質によって生じたか、否かは断定しがたい。

ま と め

1) Aminobenzyl penicillin のエステル結合体である Pivampicillin を整形外科領域の感染症24症例に投与してその臨床成績を検討した。

2) 24症例中2症例においては、Pivampicillin 投与前に病巣よりの菌の検出が成功しなかったが、他の22症例では、すべてに黄色ブドウ菌を証明した。また、これらの22症例中の8症例において、変形菌、肺炎桿菌、大腸菌などのグラム陰性桿菌の混合感染をみとめた。

Table 8 Blood examination

Case No.	Erythrocyte (10 ⁴)		Hb (g/dl)		Leucocyte	
	before	after	before	after	before	after
1	462	498	12.8	14.0	11,300	9,400
2	395	413	10.7	11.5	10,100	9,300
3	423	418	11.5	11.0	9,000	9,100
4	459	488	12.9	14.0	10,100	7,600
5	432	490	12.5	14.7	11,300	8,900
6	390	426	13.4	14.4	8,900	8,600
7	410	423	12.7	12.9	9,700	9,600
8	437	465	12.3	13.7	11,500	7,800
9	430	454	13.4	13.6	8,700	8,700
10	355	400	13.0	13.3	9,800	9,700
11	377	398	12.8	13.0	9,700	7,800
12	438	439	14.0	14.0	12,000	9,900
13	465	475	15.5	15.7	9,700	9,300
14	466	456	14.5	14.2	9,800	9,900
15	488	490	17.0	17.0	11,500	8,000
16	440	436	15.5	15.3	9,700	9,800
17	438	433	14.9	14.1	8,700	7,700
18	439	442	14.4	14.5	11,000	6,000
19	410	412	15.5	15.5	9,700	9,700
20	380	389	12.2	12.3	8,600	6,700
21	427	430	11.8	12.1	11,900	9,000
22	440	447	15.6	16.0	13,400	8,600
23	425	435	13.3	13.6	10,900	9,900
24	352	399	10.0	12.5	7,900	7,000

3) 臨床成績は、著者の判定基準により、著効：6，有効：8，やや有効：4，無効：6，増悪：0であった。

4) 臨床成績により、各症例を検討し、検出菌のAmpicillinに対する感受性、病巣の状態、抗生物質の病巣内移行などの諸条件によって、治療成績が左右されることを述べた。

5) 副作用としては、全症例において、腎機能、肝機能、血液所見の検査を行なったが、長期間投与の1症例で、上腹部痛を訴えたものがあっただけであった。

謝 辞

本研究の機会を与えられた大阪医科大学 有原康次教授および貴重な症例を提供していただいた丹後中央病院 安井完二博士に、心からの感謝の意を捧げます。

参 考 文 献

- 1) DAEHNE, VON W.; GODTFREDSSEN, W. O., ROHOLT, K., & TYBRING, L.: Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 431~437, 1971
- 2) DAEHNE, VON W.; FREDERIKSEN, E., GUNDERREN, E., LUND, F. MØRCH, P., PETERSEN, H. J., ROHOLT, K., TYBRING, L., & GODTFREDSSEN, W. O.: Acyloxymethyl esters of ampicillin. *J. Med. Chem.* 13 (4): 607~612, 1970
- 3) FOLTZ, E. L., WEST; J. W. BRESLOW, I. H., & WALLICK, H.: Clinical pharmacology of pivampicillin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 442~454, 1970
- 4) JORDAN, M. C.; DE MAIN J. B., KIRBY, W. M.: Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. *ibid.* 438~441, 1970
- 5) KONDO, S., ASO, H., & NISHIMURA, T.: Experimental and clinical studies on the distribution of antibiotic concentration in the bone marrow (Part 1). *Bull. Osaka Med. Sch.* 14 (1): 33~51, 1968
- 6) 近藤茂，中村満次郎，麻生英保，今里滋男，仲谷正：抗生物質の骨折内血腫内移行に関する実験的研究（第1報）。中部整災誌 11 (3): 691~683, 1968
- 7) KONDO, S.: An experimental study on the prophylactic treatment for suppurative infection in the case of open fracture. 16th Biennial Congress, International College of Surgeons, in Tokyo, Oct. 7, 1968
- 8) 近藤茂，中村満次郎，今里滋男：抗生物質の骨折部血腫内移行に関する実験的研究（第3報）。日整会誌 43 (10): 974~975, 1969
- 9) KONDO, S.: Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 1). *Bull. Osaka Med. Sch.* 15 (2): 114~126, 1969
- 10) KONDO, S.: Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 2). *Bull. Osaka Med. Sch.* 15 (2): 127~136, 1969
- 11) KONDO, S.: The concentration of antibiotic drugs in the bone marrow and in the fracture hematoma. An experimental study on the primary closure of compound fractures. *Progress in Antimicrobial and Anti-cancer Chemotherapy*, p. 864~870, University of Tokyo press, Tokyo, 1970
- 12) 近藤茂：抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について（第1報）。日整会誌 44 (4): 313~319, 1970
- 13) 近藤茂：抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について（第2報）。中部整災誌 12 (5): 1282~1288, 1969
- 14) 近藤茂：骨関節感染症の化学療法に対する2, 3の私見 [誌説]。整形外科 21 (3): 204, 1970
- 15) 近藤茂：骨折部血腫内における化学療法剤の濃度分布に関する研究。Chemotherapy 18 (2): 213~214, 1970
- 16) 近藤茂，丸茂仁：骨折部血腫内に注入された抗生物質の消長に関する実験的研究（第2報）。日整会誌 44 (9): 788~789, 1970
- 17) 近藤茂，丸茂仁：抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について（第3報）。中部整災誌 13 (4): 543~546, 1970
- 18) KONDO, S.: Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 3). *Bull. Osaka Med. Sch.*, 17 (1): 60~64, 1971
- 19) KONDO, S.: Antibiotic concentrations in bone and joint infections. Formal Lecture at the Orthopaedic Society of New York Medical College. New York, No. 3, 1971
- 20) 近藤茂：抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について（第4報）。Chemotherapy 20 (1): 138~140, 1972
- 21) 近藤茂：抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について（第5報）。Chemotherapy 20 (1): 141~145, 1972
- 22) 近藤茂：抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について（第6報）。Chemotherapy 20 (1): 146~149, 1972
- 23) 近藤茂：抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について（第7報）。Jap. J. Antibiotics

- 24 (2):68~70, 1971
- 24) 近藤茂: 抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について(第8報)。Jap. J. Antibiotics 24 (2):71~75, 1971
- 25) 近藤茂: 抗生物質の濃度分布を中心とする開放性骨折の化学療法について(第9報)。Jap. J. Antibiotics 24 (2):76~79, 1971
- 26) 近藤茂: 骨関節感染症, 特に開放性損傷時における化学療法について(第1報)。中部整災誌 14 (3): 424~433, 1971
- 27) 近藤茂: 骨関節感染症, 特に開放性損傷時における化学療法について(第2報)。中部整災誌 14 (3): 434~446, 1971
- 28) 近藤茂: 骨関節感染症, 特に開放性損傷時における化学療法について(第3報)。中部整災誌 14 (3): 447~457, 1971
- 29) 近藤茂, 丸茂仁, 武田勝雄, 小島幸雄: 抗生物質のヒト骨髓内, および骨髓血腫内移行濃度について(第1報)。中部整災誌 14 (5, 6): 821~827, 1971
- 30) 近藤茂: 整形外科領域における化学療法に関する実験的研究(その1)。Chemotherapy 20 (3): 443~446, 1972
- 31) 近藤茂: 整形外科領域における化学療法に関する実験的研究(その2)。Chemotherapy 20 (3): 447~450, 1972
- 32) 近藤茂: 整形外科領域における化学療法に関する実験的研究(その3)。Chemotherapy 20 (3): 451~453, 1972
- 33) 近藤茂, 丸茂仁, 武田勝雄, 小島幸雄, 国島郁男: アミノグリコシッド系抗生物質のヒト骨髓内, および骨損傷部血腫内移行濃度について。中部整災誌 15 (4): 859~874, 1972
- 34) KONDO, S.: MARUMO, M., TAKEDA, K., KOJIMA, S., & KUNISHIMA, I.: Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (part 6). Bull. Osaka Med. Sch. 18 (2): 159~189, 1972
- 35) KONDO, S.: MARUMO, M., KOJIMA, S., TAKEDA, K., & KUNISHIMA, I.: Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 7). Bull. Osaka Med. Sch. 18 (2): 190~202, 1972
- 36) KONDO, S.: MARUMO, M., TAKEDA, K., KOJIMA, S., & KUNISHIMA, I.: Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 8). Bull. Osaka Med. Sch. 18 (2): 203~207, 1972
- 37) KONDO, S.: MARUMO, M., TAKEDA, K., KOJIMA, S., & KUNISHIMA, I.: Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 9). Bull. Osaka Med. Sch. 19 (1): 32~44, 1973
- 38) KONDO, S.: MARUMO, M., TAKEDA, K., KOJIMA, S., & KUNISHIMA, I.: Experimental studies on the chemotherapy of open fractures (Part 10). Bull. Osaka Med. Sch. 19 (1): 45~53, 1973

A CLINICAL STUDY ON PIVAMPICILLIN IN THE CHEMOTHERAPY OF BONE AND JOINT INFECTIONS

SHIGERU KONDO

The Department of Orthopaedic Surgery, Osaka Medical College

Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester was administered to twenty-four patients with infections of bone and joint ; they were exogenous osteomyelitis caused by post-operative infection in nineteen, suppurative arthritis in two, chronic hematogenous osteomyelitis in two, and bed sore caused by traumatic spinal paraplegia in one. The chemical structure of pivampicillin and the antibiotic spectrum are demonstrated in Fig. 1 and Table 1 ; the details of the patients are shown in Table 2 and 3.

In Table 4, the detected organisms are indicated, most of which are *Staphylococcus aureus* and in eight cases Gram negative bacilli such as *Proteus vulgaris*, *E. coli*, etc., are also detected. In two cases, the organism were not detected.

The clinical results of pivampicillin were excellent in six, good in eight, fair in four, and poor in six cases, the details of which were presented in Table 5.

Discussion was made upon these results ; the results seem to be closely related with the sensibility of the detected organisms, conditions of the lesions, and penetrated concentrations of the antibiotic.

As for the side effects, examinations of renal function, hepatic function, and blood were all negative in these twenty-four cases, although abdominal pain was remarked in one case (Case No. 20). But it is not sure whether the abdominal pain was caused by pivampicillin or not.

The dosage of pivampicillin is also reported in Table 5, with its period.