

外科領域における Pivampicillin の基礎的臨床的検討

石井 哲也・横山 隆・島筒 志郎

杉原 英樹・中井 志郎

広島大学医学部第一外科学教室（主任：田口一美教授）

広域スペクトル半合成 Penicillin 剤の開発は、抗菌性化学療法剤として古い歴史をもつ PC 系抗生素についての一連の研究の中で、一時代を画すべきもので、Ampicillin（以下 ABPC と略す）は、その代表的薬剤であり、外科臨床上しばしば遭遇する Gram (+) 球菌を始め、Gram (-) 桿菌、すなわち大腸菌、変形菌、肺炎桿菌などに広いスペクトルを持ち、かつ高い抗菌力を示すので、現在、外科臨床においても多く用いられ、優秀な臨床効果が認められている^{1)~5)}。

しかし、多用されるに伴い、副作用の面で、アレルギー性、あるいはその他の副作用が相次いで報告されつつあることも否めない事実である^{6),7)}。

この度、三共株式会社から供与された Pivampicillin は経口剤として、よりよい吸収性をもたせるため開発された薬剤であり、ABPC に Pivaloyloxymethyl 基を ester 結合させることにより、同量の経口投与で、ABPC の 2~3 倍の血中濃度がえられる^{8)~10)}。

本剤は、腸管から吸収された後、腸管粘膜に存在する nonspecific esterase の作用によって、速やかに ABPC に加水分解され、抗菌力を発揮する⁸⁾。

そこで、ABPC の臨床効果の優秀性から、少量の投与量で、副作用発現の頻度を低下させながら、同等あるいはそれ以上の効果がえられることを期待して実施した基礎的、臨床的検討の結果を報告する。

なお、略号は日本化学療法学会の定めるところに従つた。

1) 基礎的検討

a) 臨床分離細菌の ABPC 感受性分布

外科病巣から分離した *Staph. aureus* 10 株、*E. coli* 20 株、*Klebsiella* 20 株、*Proteus* 20 株、*Pseudomonas aeruginosa* 10 株の計 80 株について、ABPC 感受性試験を行なった。

測定方法は、日本化学療法学会 MIC 小委員会の定めた方法に従い、寒天平板希釈法により、ABPC を 0.2~100 mcg/ml 含有する Heart-Infusion 寒天（栄研）平板の階段系列を作り、これにトリプトソーヤブイヨン（日

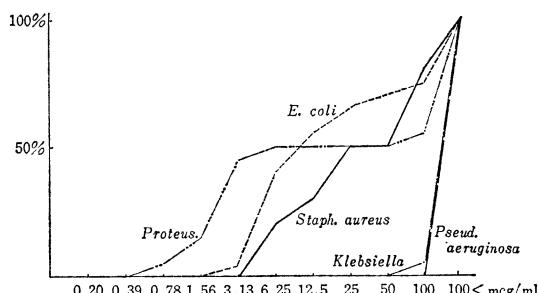
水製薬）に 24 時間、37°C 静置培養した菌液を画線塗抹して、24 時間培養後測定した。

成績

ABPC の病巣分離 *Staphylococcus aureus* に対する MIC（最少発育阻止濃度）は Fig. 1 のごとくで、50% が 25 mcg/ml あるいは、それ以下で発育を阻止されたが、残りの 50% は 100 mcg/ml 以上で発育を阻止されない高度耐性株であった。

E. coli に対する MIC をみると、65% が 25 mcg/ml あるいは、それ以下で発育を阻止されており、25% が

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates



MIC 100 mcg/ml 以上と高度耐性株であった。

Proteus では 50% が 6.25 mcg/ml および、それ以下で発育を阻止され、残りの 50% は、100 mcg/ml 以上の MIC を示す高度耐性株であり、この 2 峰性分布は、*Proteus mirabilis* が良好な感受性をもち、*Proteus vulgaris* が耐性側に現われたものと考えられる。

Pseudomonas aeruginosa および *Klebsiella* は、すべて、100 mcg/ml 以下で発育を阻止されることなく、感受性株は認められなかった。

そこで、後の 2 者による感染症には、ABPC の普通投与量では、臨床効果は期待できない。

b) Pivampicillin の吸収・排泄試験

測定方法

培地は Heart Infusion 培地を用い、薄層重層カッピング法

によって標準曲線をえた。

検定菌には *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株とし, pH 7.2 の磷酸緩衝液による階段希釈によって測定した。

イ) 血中濃度

体重65kg, 57kg の健康男子に, ABPC および Pivampicillin の 250mg をそれぞれ経口的に, 空腹時投与し, 投与後, 1, 2, 3, 4, 5, 6 時間毎に採血して測定した。

結果は Fig. 2 のごとく, Pivampicillin, ABPC 共に投与後 1 時間目から平均 4.92 mcg/ml, 1.8 mcg/ml と高い血中濃度を示しているが, 2 時間後に最高値をえた。

Pivampicillin の最高値の平均は 5.35 mcg/ml, ABPC のそれは 2.7 mcg/ml であり, Pivampicillin は ABPC の約 2 倍を値を示した。

3 時間以後は, 両者とも次第に血中濃度を減じて, 6 時間後には痕跡的に認められたにすぎない。

ロ) 尿中回収率

血中濃度測定時に, 経口投与後 2 時間目, 4 時間目,

Fig. 2 Mean serum concentration of pivampicillin and ABPC after a single 250 mg oral dose (2 volunteers, cross over)

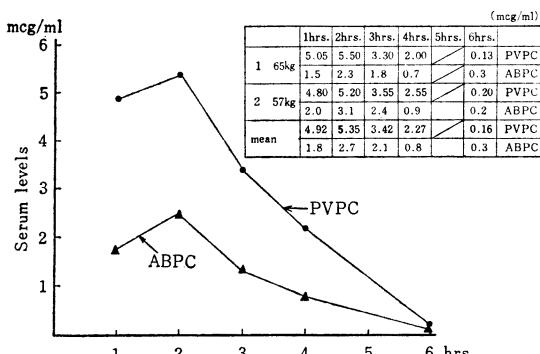
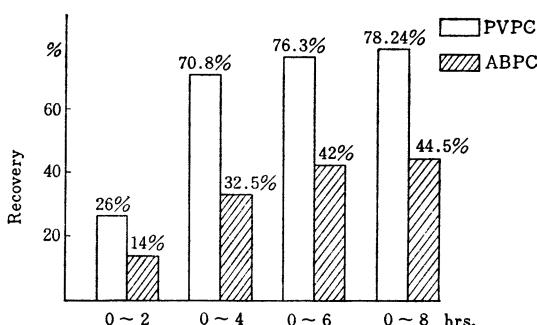


Fig. 3 Mean urinary recovery of pivampicillin and ABPC after a single 250 mg oral dose (2 volunteers, cross over)



6 時間目, 8 時間目に全尿を採取し, 十分に混和した後, 血中濃度と同様の方法で尿中濃度を測定し, 各時間帯の Pivampicillin および ABPC の尿中回収量および回収率を測定した。

Pivampicillin の平均回収率は, Fig. 3 のごとく, 最初の 2 時間で 26%, 4 時間目までには 70.8% が回収され, 8 時間目には 78.24% が尿中に排泄された。

ABPC は, 2 時間目までに 14%, 4 時間目までに 32.5% で, 8 時間で 44.5% の尿中回収率を示すにすぎなかった。

この差は, 血中濃度の推移をも併せ考えると, ABPC に比べて, Pivampicillin の吸収が良好で, かつ速やかであることに起因すると推定される。

ハ) 胆汁中排泄

胆汁採取の方法は, 胆道手術後総胆管の狭窄をもつ患者で, 総胆管ドレナージを T チューブで行ない, 留置してある患者について, 患者および家族の同意のもとに, Pivampicillin および ABPC を 250mg 経口投与し, 投与後, 1 時間, 2 時間……8 時間目まで, 合計 8 回にわたって, 流出する胆汁を採取した。

濃度の測定は血中濃度測定のそれに準じた。

Pivampicillin の胆汁中濃度の平均値の推移は, Fig. 4, Table 1 に示すごとくで, 2~3 時間目に最高値となり 2.78 mcg/ml であったが, 4 時間目以後は次第に減少して, 8 時間目には痕跡的となる。

しかし, 3 例だけの検討ではあるが, S 例では最高値が 0.6 mcg/ml にすぎず, Y 例では, 5.10 mcg/ml と血中濃度に近い値を示すものもあり, 肝機能あるいは, その他の要因によって, 大きな個体差があることがうかがわれる。

ABPC の胆汁中濃度を 3 例の平均値で表わすと, Fig. 4 のごとく 4 時間目, 5 時間目に最高値を示すが, その

Fig. 4 Mean biliary concentration of pivampicillin and ABPC after a single 250 mg oral dose

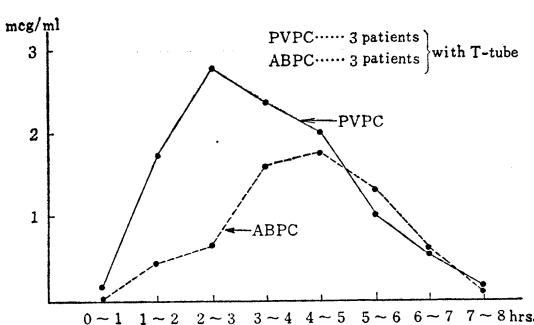


Table 1 Mean biliary concentration of pivampicillin and ABPC after a single 250mg oral dose (mcg/ml)

| | Pat. | Yr. | Sex | B. W. (kg) | hrs. | | | | | | | |
|---------------|------|-----|-----|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | | 0 ~ 1 | 1 ~ 2 | 2 ~ 3 | 3 ~ 4 | 4 ~ 5 | 5 ~ 6 | 6 ~ 7 | 7 ~ 8 |
| Pivampicillin | S | 70 | ♂ | 52 | 0.03 | 0.08 | 0.6 | 0.37 | 0.35 | 0.35 | 0.34 | 0.32 |
| | I | 77 | ♀ | 35 | 0.33 | 1.85 | 2.65 | 2.35 | 1.15 | 0.8 | 0.61 | 0.23 |
| | Y | 46 | ♂ | 62 | 0 | 3.40 | 5.10 | 4.70 | 4.60 | 2.00 | 0.76 | 0.46 |
| | Mean | - | - | - | 0.12 | 1.77 | 2.78 | 2.47 | 2.03 | 1.04 | 1.56 | 0.26 |
| ABPC | I | 77 | ♀ | 35 | 0 | 0.1 | 0.17 | 0.69 | 0.50 | 0.43 | 0.40 | 0.29 |
| | O | 56 | ♂ | 58 | 0 | 0.45 | 0.80 | 1.30 | 2.32 | 2.05 | 0.4 | 0 |
| | M | 66 | ♂ | 63 | 0 | 0.86 | 1.09 | 2.90 | 2.45 | 1.45 | 1.09 | - |
| | Mean | - | - | - | 0 | 0.47 | 0.68 | 1.63 | 1.76 | 1.31 | 0.63 | 0.29 |

値は、1.67 mcg/ml, 1.76 mcg/ml と、Pivampicillin に比べて、遅れて低く出現していく。本剤でも Pivampicillin と同様、その胆汁排泄には大きな個体差があることが、うかがわれる、胆道感染症に対する両者の臨床効果は、症例によって大差が存在するであろうことを示唆する。

次に同一患者で、Pivampicillin 250mg と、ABPC 250mg の経口投与を cross over して行なった成績を Fig. 5 に示す。

患者は77才女性で、体重35kg、胆道癌のために、外胆瘻を造設しており、下部胆管は完全に閉塞している。この患者の肝機能検査の成績は、T. P 6.1, A/G 0.82, TTT 5, T. Bil. 6.0, D. Bil. 5.5, GOT 29, GPT 21, LDH 119, choline est. 0.37, Al. phos. 21, LAP 229, S-Amylase 128 であった。

Pivampicillin を経口的に 250mg 投与すると最初の 1 時間に 0.33 mcg/ml の排泄があり、3 時間目には、2.65 mcg/ml と最高値を示し、以後急速に排泄が減少し

て 8 時間目には痕跡程度となる。

ABPC 250 mg 経口投与後では最初の 1 時間目には 0 で、2 時間目からわずかに認められるようになり、4 時間目 0.69 mcg/ml と最高値を示したが、Pivampicillin に比べると約 4 分の 1 と低い値しか示さなかった。

2) 臨床的検討 (Table 2)

臨床的効果を検討するために、起炎菌の分離および臨床効果の判定が比較的容易である表在感染症の患者を対象にした。

投与方法は、経口的に 125 mg ずつ 1 日 4 回、できるだけ 6 時間毎に服用するように指導した。

効果判定は教室の規準に従い、著効：(卅)，投与後 48 時間以内に著しく症状の改善をみたもの、有効：(廿)，投与後臨床症状が漸次改善したもの、やや有効：(十)，投与後しだいに症状の軽快をみると、他の因子が大きく関与したと考えられるもの、無効：症状の不变もしくは増悪したもの、とした。

なお、局所の処置に当っては、できるだけ他の因子の介入を避けるため、切開、排膿などは行なわず、周囲の清拭と観察のみにとどめた。

全症例数は 19 例で、9 才から 70 才にわたっている。感染巣から分離された細菌は *Staph. aureus* 18 株、*E. coli* 2 株であった。

臨床投与効果の成績は、著効 7 例、有効 6 例、やや有効 5 例、無効 1 例であり、約 68% の有効率を示した。この成績は非常に優とはいえないが、ABPC 経口投与に比べれば、外科臨床で良好な成績といえる。

副作用については、隔日に来院する患者全例に、毎回胃腸障害の有無、めまい、しびれなどの神経症状の有無、および皮膚症状などについて詳しく問診し、他覚的所見

Fig. 5 Biliary concentration of pivampicillin and ABPC after a single 250 mg oral dose

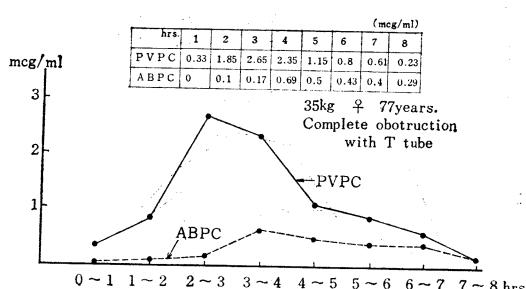


Table 2 Clinical effect of pivampicillin

| No. | Age & Sex | Diagnosis | Causative organism | Daily dose (mg) Duration (day) drug combined | Course | Effect | Side effect |
|-----|-----------|--|--|--|---|--------|-------------|
| 1 | 54 M | Furuncle on left hip | <i>Staph. aureus</i> | 500 × 5 (-) | Inflammation resolved on day 5. | + | - |
| 2 | 21 M | Periproctal abscess | <i>E. coli</i> | 500 × 7 (-) | Inflammation abated on day 4, resolved on day 6. | ++ | - |
| 3 | 22 F | Furuncle on right back | <i>Staph. aureus</i> | 500 × 3 (-) | Inflammation mostly resolved on day 3. | ++ | - |
| 4 | 39 M | Furuncle on left anterior-iliac region | <i>Staph. aureus</i> | 500 × 3 (-) | Cured on day 3. | +++ | - |
| 5 | 70 F | Infected wound on right sole | <i>Staph. aureus</i> | 500 × 3 (-) | Cured on day 3. | +++ | - |
| 6 | 39 M | Panaris on left middle finger | <i>Staph. aureus</i> | 500 × 2 (-) | Cured on day 3. | +++ | - |
| 7 | 56 M | Cellulitis on right leg | <i>Staph. aureus</i> | 500 × 3 (-) | Inflammation mostly resolved on day 2, cured on day 3. | +++ | - |
| 8 | 62 M | Infected wound on right 1 toe | <i>Staph. aureus</i> | 500 × 3 (-) | Cured on day 4. | +++ | - |
| 9 | 58 M | Furuncle on occipital region | <i>Staph. aureus</i> | 500 × 3 (-) | Inflammation abated on day 3, resolved on day 5. | + | - |
| 10 | 63 M | Abscess formation on left hip | <i>Staph. aureus</i> | 500 × 7 (-) | Inflammation mostly resolved on day 7. | + | - |
| 11 | 32 M | Furuncle on right thigh | <i>Staph. aureus</i> <i>E. coli</i> | 500 × 4 (-) | Inflammation not abated. | - | - |
| 12 | 43 M | Infected atheroma on neck | <i>Staph. aureus</i> | 500 × 4 (-) | Inflammation abated on day 4. | + | - |
| 13 | 41 F | Infected wound on left foot | <i>Staph. aureus</i> | 500 × 3 (-) | Cured on day 4. | +++ | - |
| 14 | 16 M | Panaris on right middle finger | <i>Staph. aureus</i> | 500 × 4 (-) | Inflammation mostly resolved on day 4. | ++ | - |
| 15 | 40 F | Panaris on right ring finger | <i>Staph. aureus</i> | 500 × 3 (-) | Inflammation abated on day 3. | ++ | - |
| 16 | 60 M | Furuncle on right temporal region | <i>Staph. aureus</i> | 500 × 4 (-) | Inflammation mostly abated on day 4, but secretion (+). | + | - |
| 17 | 34 M | Panaris on right index finger | <i>Staph. aureus</i> | 500 × 3 (-) | Inflammation abated on day 3. | ++ | - |
| 18 | 9 M | Furuncle on right thigh | <i>Staph. aureus</i> | 500 × 4 (-) | Cured on day 4. | +++ | - |
| 19 | 69 M | Cellulitis on nose | <i>Staph. aureus</i> | 500 × 3 (-) | Inflammation abated on day 3. | ++ | - |

としては、血液検査（赤血球数、Ht、Hb、白血球数）、および尿検査（蛋白、糖定性試験、沈渣）を全例投与の前後に行ない検討した。なお、PCアレルギーの既往のあるものには投与を行なわなかった。

その結果、投与した19例の患者全例に副作用を認めなかつた。

結 語

新抗生物質 Pivampicillin は、腸管から吸収されたのち、すみやかに ABPC に加水分解されて、抗菌力を発揮するとされている。ABPCは臨床分離各種細菌に優秀な抗菌力および感受性を示す。そこで Pivampicillin は ABPC と同量の経口投与により、約 2 倍の血中濃度をうることができ、尿中排泄も良好で、6 時間後には 78% の回収率を示すことなどから、先に期待したとおり、ABPC の投与で、副作用の発現を減少させながら臨床効果を期待できると考える。

また、胆汁排泄も、ABPC に比べると非常に良好で、5.10 mcg/ml とほぼ血中濃度に近い値を示すものもあり、胆道感染症に対しても、十分に治療効果を期待することができる。

すなわち、外科領域で遭遇することの多い、ブ菌感染症を始め、大腸菌、変形菌感染症の治療に有用な薬剤であると結論する。

終りに御指導を賜った田口一美教授に深甚なる感謝の意を表します。

参考文献

- 1) 石井哲也：外科領域における病院内薬剤耐性ブドウ球菌交叉感染防止に関する研究。Chemotherapy 13 (4) : 283~299, 1965 *ibid.* 13 (5) : 373~402, 1965
- 2) 上村良一、他：外科領域における変形菌感染症の治療。臨床と研究 47 : 822, 1970
- 3) 石山俊次、他：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 16 : 98~99, 1968
- 4) 石井哲也、他：緑膿菌感染症の治療方針。広島医学 25 (5) : 658~661, 1972
- 5) 石井哲也、他：外科手術に関連する抗菌性化学療法。麻酔と蘇生 8 (2) : 59~76, 1972
- 6) 真下啓明：ペニシリン系抗生物質。総合臨床 21 (12) : 2804~2812, 1972
- 7) 吉岡 一：抗生物質の副作用。小児外科内科 3 (6) : 673~682, 1971
- 8) DAEHNE, W. VON ; W. O. GODTFREDSEN, K. ROHOLT & L. TYBRING : Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. Antimicr. Agents & Chemoth. : 431 ~437, 1970
- 9) JORDAN, M. C. ; J. B. DE MAINE & W. M. M. KIRBY : Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. *ibid.* : 438~441, 1970
- 10) FOLTZ, E. L. ; J. W. WEST, I. H. BRESLOW & H. WALLICK : Clinical pharmacology of pivampicillin. *ibid.* : 442~454, 1970

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF PIVAMPICILLIN IN THE FIELD OF SURGERY

TETSUYA ISHII, TAKASHI YOKOYAMA, SHIRO SHIMAZUTSU,
HIDEKI SUGIHARA and SHIRO NAKAI

First Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine
(Director : Prof. KAZUMI TAGUCHI)

Pivampicillin, a new antibiotic, shows a distribution of antibacterial activity and sensitivity similar to that of ampicillin. Oral administration of the same dose as ampicillin gives a blood concentration about twice as high as that of ampicillin. Urinary excretion is excellent, 78% being recovered within 6 hours. As was expected, administration of ampicillin may reduce the side effects and increase the clinical effect.

Excretion in bile was also favorable compared to ampicillin, giving a concentration of 5.10 mcg/ml similar to that in blood. For biliary tract infection, sufficient therapeutic effect is expected. This drug thus appears to be useful in the treatment of infections frequently encountered in the field of surgery, those due to *Staphylococcus*, *E. coli* or *Proteus*.