

## Pivampicillin の泌尿器科領域における応用

齊 藤 豊 一

虎の門病院泌尿器科

## は し が き

Pivampicillin は Ampicillin の Pivaloyloxymethyl ester であり, Ampicillin より吸収性がすぐれ経口投与により急速に Ampicillin とホルムアルデヒドに分解される。従って, 血中濃度も Ampicillin の3倍以上に達し, 各臓器濃度も高くなるわけであり, 少量使用によっても Ampicillin と同等もしくは, すぐれた効果が期待されるという。

HANSEN は24例の尿路感染症例に対して Ampicillin 換算 250mg を1日3~4回, 6日投与し, 次の成績をえたという。*E. coli* においては大部分が消失, *Staphylococcus* は全例消失, *proteus* は1例をのぞいて消失した。

DAN らは21例の尿路感染症中16例に有効であったが, 細菌学的には投与後も菌が証明されたという。

NILSSON は13例中10例に菌が陰性化し, 尿所見, 臨床症状も改善されたという。BERG は18例中17例に尿所見の改善をみ, 細菌学的検査では完全無菌化7例, 改善9例であったという。

副作用は発疹と胃腸障害があり, 発疹は269例中14例(5.2%)にみられ, 胃腸障害では胸やけ, 悪心, 嘔吐など上部消化器の障害が278例中38例(13.7%), 下痢の下部消化器障害が5例(1.8%)にみられたという。

我々も本剤を尿路感染症について投与し, いささか所見をえたので報告する。

## 臨 床 例

対象とした患者は当科の外来患者で, 急性膀胱炎43例, 急性淋疾2例である。性別では男子6例(膀胱炎4例, 淋疾2例), 女子39例である。なお, 女子の膀胱炎の2例について再投与を行なったものを別々に数えてあるので, 実数は女子の膀胱炎が37名ということになる。

膀胱炎の例については, 投与前に尿の検鏡培養を行ない, 投与終了後も2週目までの尿観察を行なった。膀胱鏡検査は投与前および投与中は行なわず, ほかの抗生物質は投与していない。淋疾の例においては, 投与前に尿道分泌物の淋菌培養を行ない, 投与終了後2週まで排膿の有無を検査した。

2週目までの間に尿中の菌陰性であったもの, および

排膿の再発しなかったものを有効, 他を無効と判定した。全症例を別表に一覧してある。要約すれば Table 1 の通りになる。

Table 1 Clinical effects by pivampicillin

|                  | effective | not effective |
|------------------|-----------|---------------|
| Acute cystitis   | 36        | 7             |
| Acute gonorrhoea | 2         | 0             |

起炎菌別にみると Table 2 の通りになる。

Table 2 Clinical effects by diagnosis

|                       | effective | not effective | total |
|-----------------------|-----------|---------------|-------|
| <i>E. coli</i>        | 27        | 2             | 29    |
| <i>Klebsiella</i>     | 4         | 0             | 4     |
| <i>Staph. epid.</i>   | 3         | 1             | 4     |
| <i>Proteus</i>        | 2         | 4             | 6     |
| <i>N. gonorrhoeae</i> | 2         | 0             | 2     |

*Staphylococcus spidermidis* の無効例 (No. 22) は投与後 *E. coli* の証明されたものであり, *Proteus* のうち1例 (No. 16) は, *E. coli* が培養された例である。

投与法は1日0.5g, 1g, 1.5gの3群であり, 日数は3日ないし, 7日を原則とした。

1例のみ2日の連用で胃腸障害のみられた例があり, 2日間の投与で判定した。これは無効例であったが, もし投与が続けられたら有効という結果になったかもしれない。

投与法別に成績をみると Table 3 の通りになる。

Table 3 Clinical effects by dosage and duration

| dose | day    | effective | not effective |
|------|--------|-----------|---------------|
| 0.5g | 3 days | 10        | 1             |
| 1.0g | 2 days | 0         | 1             |
| 1.0g | 3 days | 14        | 2             |
| 1.0g | 5 days | 2         | 0             |
| 1.0g | 7 days | 2         | 1             |
| 1.5g | 3 days | 6         | 2             |
| 1.5g | 5 days | 1         | 0             |
| 1.5g | 7 days | 3         | 0             |

Table 4 Therapeutic results with pivampicillin

| No. | Age | Sex | Daily dose (g) × day | Diagnosis | Isolated organism            |                   |             | Clinical effect | Side effect                            |
|-----|-----|-----|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------|-------------|-----------------|--|
|     |     |     |                      |           | Strains                      | Counts/ml         | Sensitivity |                 |  |
| 1   | 35  | F   | 0.5×3                | A.S.C.    | <i>Proteus</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Poor            | — } Same case                          |
| 2   | 35  | F   | 1.5×3                | A.S.C.    | <i>Proteus</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       |  |
| 3   | 58  | F   | 1.0×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | Anorexia, Nausea                       |
| 4   | 40  | F   | 1.0×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | —                                      |
| 5   | 70  | F   | 1.5×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | —                                      |
| 6   | 37  | F   | 1.5×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               |                   | ##          | Poor            | Eruption (urticaria)                   |
| 7   | 43  | F   | 1.5×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | Stomach pain                           |
| 8   | 33  | F   | 1.0×7                | A.S.C.    | <i>Klebsella</i>             | 1×10 <sup>5</sup> | +           | Excellent       | Anorexia, Nausea,<br>Pyrosis           |
| 9   | 38  | F   | 1.5×7                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | Eruption (measles)                     |
| 10  | 26  | F   | 1.5×7                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | Eruption (measles),<br>Fever           |
| 11  | 42  | F   | 0.5×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | —                                      |
| 12  | 28  | F   | 0.5×3                | A.S.C.    | <i>Staph. epid.</i>          | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | —                                      |
| 13  | 20  | F   | 1.5×7                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | Eruption (maesles)                     |
| 14  | 53  | F   | 0.5×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | —                                      |
| 15  | 41  | F   | 1.0×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | —                                      |
| 16  | 29  | F   | 1.5×3                | A.S.C.    | <i>Proteus</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Poor            | —                                      |
| 17  | 33  | F   | 1.0×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | Pyrosis                                |
| 18  | 20  | F   | 1.0×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | —                                      |
| 19  | 24  | F   | 0.5×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Good            | Diarrhea                               |
| 20  | 31  | F   | 1.0×3                | A.S.C.    | <i>Staph. epid.</i>          | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | —                                      |
| 21  | 59  | M   | 0.5×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | —                                      |
| 22  | 24  | F   | 1.0×7                | A.S.C.    | <i>Staph. epid.</i>          | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Poor            | Stomach pain                           |
| 23  | 24  | F   | 1.0×7                | A.S.C.    | <i>Proteus</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | —                                      |
| 24  | 48  | F   | 1.5×5                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | Pyrosis                                |
| 25  | 22  | F   | 0.5×3                | A.S.C.    | <i>Klebsiella</i>            | 1×10 <sup>5</sup> | —           | Excellent       | —                                      |
| 26  | 40  | F   | 1.0×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | —                                      |
| 27  | 34  | F   | 1.5×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | Eruption (urticaria),<br>Eosinophillia |
| 28  | 53  | M   | 1.0×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | —                                      |
| 29  | 43  | F   | 1.0×3                | A.S.C.    | <i>Proteus</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Poor            | Nausea, Stomach pain,<br>Pyrosis       |
| 30  | 62  | F   | 1.0×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | —           | Excellent       | Pyrosis                                |
| 31  | 22  | F   | 1.0×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | —                                      |
| 32  | 22  | F   | 1.0×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | —                                      |
| 33  | 59  | F   | 1.0×5                | A.S.C.    | <i>Klebsiella</i>            | 1×10 <sup>5</sup> | +           | Excellent       | Nausea, Pyrosis                        |
| 34  | 44  | F   | 1.0×5                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | —                                      |
| 35  | 40  | F   | 1.0×2                | A.S.C.    | <i>Proteus</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Poor            | Anorexia, Nausea,<br>Stomach pain      |
| 36  | 59  | M   | 0.5×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | —                                      |
| 37  | 22  | F   | 0.5×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | Diarrhea                               |
| 38  | 32  | F   | 1.0×3                | A.S.C.    | <i>Staph. epid.</i>          | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | —                                      |
| 39  | 44  | F   | 1.0×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               |                   | ##          | Excellent       | —                                      |
| 40  | 53  | M   | 1.0×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Excellent       | —                                      |
| 41  | 22  | F   | 0.5×3                | A.S.C.    | <i>Klebsiella</i>            | 1×10 <sup>5</sup> | —           | Excellent       | —                                      |
| 42  | 39  | M   | 1.5×3                | A. G.     | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |                   | ##          | Excellent       | —                                      |
| 43  | 28  | M   | 1.5×3                | A. G.     | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> |                   | ##          | Excellent       | —                                      |
| 44  | 35  | F   | 1.0×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | ##          | Poor            | — } Same case                          |
| 45  | 35  | F   | 1.0×3                | A.S.C.    | <i>E. coli</i>               | 1×10 <sup>5</sup> | —           | Excellent       |  |

A.S.C. : Acute Simple Cystitis

A.G. : Acute Gonorrhoea

なお、無効7例のうち、本剤の再投与により有効となった例が2例ある。

1例はNo. 44, No. 45の例、*E. coli*による膀胱炎で1g 3日の投与を行なったが、投与終了翌日の尿は菌陰性であったが、第3日目に臨床症状も再発し、尿も混濁してきて、再び*E. coli*が証明されたので、再度1g 3日の連用を行なったところ、治癒した例である。しかし、再投与の際に下痢の副作用がみられた。他の1例は、No. 1, No. 2で1日0.5g 3日の投与を行なった。一旦は症状もとれ尿中菌も陰性化した。投与終了後5日目に再発し、同じく*Proteus*が証明された。そこで1日1.5gに増量し、3日間の連用を行なったところ治癒したものである。

投与前後を通じ、尿中菌陽性であったのが、No. 29, No. 35の2例である。いずれも*Proteus*が証明された。

他の1例No. 6は、*E. coli*で一旦消失し、症状も寛解したのが、6日目に再発して菌陽性となった例である。

#### 副作用について

副作用は皮膚発疹と胃腸障害とに大別される。

皮膚発疹は全45例中5例に見られた。かなり高率といわなければならない。No. 6, No. 9, No. 10, No. 13, No. 27であって、投与開始より、皮疹発現までの日数がそれぞれ10日, 8日, 12日, 9日, 10日で、いずれも服用が終了してから発疹しているのが、特長である。1例の他院入院例を除いては抗ヒスタミン剤の内服により、数日で寛解しており、重篤な経過をとったものはない。いずれも1.5gという大量投与で群であり、服用中は皮疹をみず、終了後翌日ないし数日後に発生しており、胃腸症状はみえていないという特長がある。

発熱をみたものはNo. 10の1例のみであり、他はみえていない。No. 27に好酸球増多9%をみたが、治療により皮疹の消失をみてからは、2%にもどった。No. 3の他院に入院した例をのぞき、皮疹発生中に血液、尿などにより、腎肝機能を検査した。No. 27にGOTが24, GPTが20と、やや上昇の傾向にあったが、約2週間後には、それぞれ10, 8ともともどった。このこの以外は、いずれも正常範囲にとどまった。

この5例はいずれも比較的治験初期の段階であり、1.5gの投与例のみであったので、以後は1日1.0g以下にしたところ、それ以後は皮疹の発生をみえていない。

胃腸障害は13例にみられており、28.8%である。1日の投与量別にみるとTable 5のようになる。

1.5g群は、このほかに5例の発疹例があり、これらを加えると12例中7例、58.3%に副作用のあったこと

Table 5 Gastrointestinal disturbance

| dose (g/day) |   |        |       |
|--------------|---|--------|-------|
| 0.5g         | 2 | (2/11) | 18.1% |
| 1.0g         | 9 | (2/22) | 40.9% |
| 1.5g         | 2 | (2/12) | 16.6% |

になり、量が増すに従って副作用の発現も多いということになる。

投薬の際、問診により胃腸の弱いと答えた人には健胃剤、ファイナリンなどを併用したが、その群は16例あり、単独投与群は29例である。そのうち胃腸障害例はそれぞれ6例と7例で、併用による予防効果は認められなかった。

また治験を続けていくうちに、食事中に服用するとか、食直後に牛乳を用いて服用するとよいかの情報をえたので、47年6月以後は食直後に牛乳を用いて服用するように指導した。それで考察してみると指導前の例では、31例中9例に胃腸障害例があり、指導後は14例中4例の発生をみたが、それぞれ28.5%, 29.0%で、差を認めることはできなかった。

胃腸障害例は、胃痛、胸やけ、悪心、嘔吐などの胃の障害を訴えた群と、下痢を訴えた群とに大別することができる。No. 44, 45の例は、初めファイナリンを併用して、1g 3日の連用を行なったが、特に胃腸症状はなかった。治療終了後3日目に菌陽性となり、症状も発現したので再び同様の投与を行なったところ、下痢の発生をみた例である。投与日数が問題と思われる。

副作用を訴えた例について投与後に尿の蛋白、ウロビリノーゲン、血清総蛋白、A/G、BUN、血液について赤白血球数、白血球百分率、GOT、GPT、LDH、アルカリフォスファターゼを調べたが、前述の発疹例について、一過性の異常をみた例をのぞき、いずれも正常範囲であった。

#### む す び

急性膀胱炎、急性淋疾に対する有効率は、84.4% (45例中38例有効)ということになる。この意味では優良な薬剤といってよいが、副作用も多いようである。特に1日1.5gの投与では皮膚発疹の発生する率が高いので、1日1g以下にすべきである。また胃腸障害も28.8%にみられたので、胃腸の弱い人には注意して用いる必要がある。しかし、重篤な副作用は経験しなかった。

#### 参 考 文 献

- 1) DANO, P. & P.F. HANSEN: Antibiotic treatment with pivampicillin chloride in respiratory and urinary

- tract infections. *Chemotherapy* 18 : 63-71, 1973
- 2) NILSSON, L. B., *et al.* : Long-term treatment with pivampicillin, a clinical toxicological study. *Nord. Med.* 86 : 1381, 1971
- 3) 第21回日本化学療法学会総会シンポジウム 1973

## CLINICAL STUDIES ON PIVAMPICILLIN IN UROLOGICAL FIELD

TOYOKAZU SAITO

Department of Urology, Toranomon Hospital

Pivampicillin was used in 45 cases of urologic infection. The rate of positive effect in acute cystitis and acute gonorrhoea was 84.4% (38 in 45 cases). This might, therefore, be considered to be an excellent drug, but the side effects are frequent. Especially when 1.5 g are used daily, skin eruption is seen in a high proportion; so that doses less than 1 g are recommended. Since gastrointestinal disturbance was seen in 28.8%, caution should be paid in patients with gastrointestinal difficulty. However, no serious side effects were experienced.