

Pivampicillin による急性淋病の治療と結果について

小野田 洋一

東京都立台東病院皮膚・泌尿器科

1. Pivampicillin

D-(−)-α-aminobenzylpenicillin (ABPC) の pivaloxyloxyethyl ester である Pivampicillin は白色の微細結晶粉末であるが、そのままの形では強い抗菌力を示さない。内服をすると十二指腸付近の粘膜から吸収され、腸壁組織内で nonspecific esterase の作用をうけて加水分解をおこし、ABPCに変化する。そこで、初めて広域抗生物質の ABPC としての抗菌力を発揮するという性質をもっている新しい形の抗生物質である。

内服をした ABPC は腸管内で吸収される以前に破壊されることが多いが、Pivampicillin は破壊されることなく吸収され、その後 ABPC に変化するので、ABPC を注射したのと同じように高い血中濃度がえられる。このことは細菌に対して非常に効果的に作用するものと考えられることができる。

2. 患者の選び方と検査の方法

患者は感染後の日が浅く、尿道口または子宮頸管部から膿性の分泌物が排出し、その分泌物の中に鏡検上グラム陰性の双球菌が認められ、培養検査により培地上に淋菌の発育が認められたものに限定した。

検査は本剤の内服開始後24時間目、48時間目および服用終了時の72時間目に行ない、内服終了後は3日目、7日目を基準として再発の有無を鏡検および培養検査を併用して調べた。

男性の場合は薬効によって膿性分泌物が停止したときには採尿し、その尿沈渣について検査した。

女性の場合には子宮頸管分泌物の直接塗抹鏡検および培養検査に主体をおき、尿検査は参考のために行なっており、その結果をみることにした。

3. 投与量と投与形式

Pivampicillin は1カプセル 175mg (ABPC 125mg 力価相当) となっており、大人に対する1回投与量は2カプセルである。

投与形式には1日3回食後に内服させる方法、就寝前さらに1回投与する4回投与方法と6時間ごとに正確に4回投与する方法とがある。今回の投与方法としては血中濃度の持続時間を考えて、6時間おきに4回服用させることにし、これを3日間継続させた。

4. 治療と結果

1) 淋菌の消長

治療前に多数の淋菌が鏡検で認められ、GC培地上にもそのコロニーが発育した症例が Pivampicillin を2カプセルずつ6時間おきに服用した第2日目(24時間後)の検査時に、5例中2例に変形した淋菌のような細菌が認められた。他の5例は48時間経過後の第3日目に検査をうけているが、このような細菌像は全く認められなかつた。

Table 1 Pivampicillin treatment and gonococci variation

| Case | Date | Treatment | | | After treatment | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|------------|-----------|-----|-----|-----------------|---|---|---|---|--------------------|---|---|---|----|---|---|---|---|---|---|---|
| | | before | 2nd | 3rd | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | | | | | | | |
| | | | | | 4th | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1. | H. Y. 41 M | 卅 | — | • | — | • | — | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| 2. | K. K. 42 M | 卅 | ? | • | — | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| 3. | F. K. 29 F | 卅 | • | — | • | — | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| 4. | S. M. 26 M | 卅 | • | — | • | — | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| 5. | K. Y. 48 M | 卅 | — | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| 6. | J. T. 37 F | 卅 | • | — | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| 7. | W. T. 36 M | 卅 | • | — | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| 8. | U. T. 26 M | 卅 | — | • | ; | — | • | • | • | <i>Trichomonas</i> | | | | | • | • | • | • | • | • | • |
| 9. | Y. T. 28 F | 卅 | • | — | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| 10. | T. H. 21 F | 卅 | ? | • | — | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |

note : • not examined
? slide positive, culture negative

た。

培養検査では、第2日目および第3日目ともに淋菌は検出してない。

3日間 Pivampicillin を連続服用し終えた第4日目には3例のものが検査をうけているが、鏡検上も培養によっても淋菌を検出してない。

服用後5日目までに10例中9例までが検査をうけているが再発はみられていない。このうち5日目の検査で1例の尿中から *Trichomonas vaginalis* が検出されている。

6~10日の間にも淋菌の検査が行なわれているが、再発を疑われるものは1例もなかった (Table 1)。

2) 排膿の消長

淋病のため、尿道または子宮頸管から多量の排膿がみられていたが、この内服を開始すると数時間後には顕著な排膿の停止が始まりだし、第2日目に検査をうけた5例中3例では排膿が停止しており、2例では圧迫により少量の粘性分泌物が排出するのが観察されたが、第3日目に検査をうけた他の5例では、すでに分泌物は消滅していた。

その後、10日間の検査では、膿性または粘性性の分泌物を排出するものはなかった (Table 2)。

3) 自覚症状と充血現象

第2日目の検査をうけた5例中3例はまだ排尿時の異

Table 2 Pivampicillin treatment and pus discharge

| Case | Date | Treatment | | | | After treatment | | | | | | | | | |
|-----------|------|-----------|-----|-----|-----|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| | | before | 2nd | 3rd | 4th | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1. H. Y. | 41 M | + | - | . | - | . | - | . | . | . | . | . | . | . | . |
| 2. K. K. | 42 M | + | + | . | - | . | . | . | . | - | . | . | . | . | - |
| 3. F. K. | 29 F | + | . | - | . | - | . | . | - | . | . | . | . | - | . |
| 4. S. M. | 26 M | + | . | - | . | - | . | . | . | - | . | . | . | . | . |
| 5. K. Y. | 48 M | + | - | . | . | . | . | . | - | . | . | . | . | . | - |
| 6. J. T. | 37 F | + | . | - | . | . | - | . | . | . | . | - | . | . | - |
| 7. W. T. | 36 M | + | . | - | . | . | - | . | . | . | . | . | . | - | . |
| 8. U. T. | 26 M | + | - | . | . | - | . | . | - | . | . | . | . | . | . |
| 9. Y. T. | 28 F | + | . | - | . | . | . | . | . | . | . | - | . | . | - |
| 10. T. H. | 21 F | + | + | . | - | . | . | . | - | . | . | . | . | . | - |

Table 3 Pivampicillin treatment and subjective symptoms and hyperemia

| Case | Date | Treatment | | | | After treatment | | | | | | | | | |
|-----------|------|-----------|-----|-----|-----|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| | | before | 2nd | 3rd | 4th | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1. H. Y. | 41 M | + | + | . | - | . | - | . | . | . | . | . | . | - | . |
| 2. K. K. | 42 M | + | + | . | - | . | . | . | . | - | . | . | . | . | - |
| 3. F. K. | 29 F | + | . | + | . | - | . | . | - | . | . | . | . | - | . |
| 4. S. M. | 26 M | + | . | - | . | - | . | . | . | - | . | . | . | . | . |
| 5. K. Y. | 48 M | + | - | . | . | . | . | . | - | . | . | . | . | . | - |
| 6. J. T. | 37 F | + | . | - | . | . | - | . | . | . | . | - | . | . | - |
| 7. W. T. | 36 M | + | . | - | . | . | - | . | . | . | . | . | . | - | . |
| 8. U. T. | 26 M | + | + | . | . | - | . | . | . | - | . | . | . | . | . |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9. Y. T. | 28 F | + | . | - | . | . | . | . | . | . | . | - | . | . | - |
| 10. T. H. | 21 F | + | - | . | - | . | . | . | - | . | . | . | . | . | - |

Trichomonas

和感が残っていることを訴えており、炎症の消退はあっても充血が残っていた。第3日目の検査をうけた5例のうち1例の女性では子宮頸管部の充血がまだ少し残っていたが、服薬終了後の検査時には、このような訴えや他覚的な炎症の残りとしての充血は全くみられなくなっていた (Table 3)。

4) 尿中の白血球数の所見

自然排尿した尿沈渣の検査を行なったところ、治療前の尿中には男女とも多数の白血球の混在しているのが観察できるが、服薬第2日目の尿中の白血球数は、著しく減少している。第3日目になると、これがさらに著しくなる (Table 4)。

服用後10日間の検査では、この増加は全くみられなかった。ただ1例の尿中から *Trichomonas* が5日目に検出されている。ABPC に対しては *Trichomonas vaginalis* は感受性をもっていないが、Pivampicillin に対しても同じことがいえるようである (Table 4)。

6) 副作用および治療効果

副作用としてみられたのは胸やけだけであって、10例中3例がこれを訴えた。症状は服用後しばらくして食道部に焼けるような熱感を覚えたり、胃部の疼痛感が発生したりしている。これが30分から2時間ほど続き、あと自然消滅している (Table 5)。

この灼熱感が服用開始時からおきた症例もあるが、3

Table 4 Pivampicillin treatment and leukocyte in urine

| Case | Date | Treatment | | | After treatment | | | | | | | | | | |
|-----------|------|-----------|-----|-----|-----------------|----|----|---|-------------------------|---|---|---|---|----|---|
| | | 2nd | 3rd | 4th | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1. Y. K. | 41 M | 50 | 15 | • | 10 | • | 10 | • | • | • | • | • | 5 | • | • |
| 2. K. K. | 42 M | 50 | 20 | • | 10 | • | • | • | • | 2 | • | • | • | • | 2 |
| 3. F. K. | 29 F | 40 | • | 20 | • | 10 | • | • | 5 | • | • | • | 3 | • | • |
| 4. S. M. | 26 M | 40 | • | 15 | • | 10 | • | • | • | 3 | • | • | • | • | • |
| 5. K. Y. | 48 M | 50 | 20 | • | • | • | • | • | 10 | • | • | • | • | • | 5 |
| 6. J. T. | 37 F | 50 | • | 10 | • | • | 5 | • | • | • | 2 | • | • | • | 2 |
| 7. W. T. | 36 M | 50 | • | 5 | • | • | 5 | • | • | • | • | • | 5 | • | • |
| 8. U. T. | 26 M | 50 | 10 | • | • | 5 | • | • | <i>Trichomonas</i> 5 | • | • | • | • | • | • |
| 9. Y. T. | 28 F | 50 | • | 20 | • | • | • | • | • | • | 5 | • | • | • | 5 |
| 10. T. H. | 21 F | 50 | 20 | • | 5 | • | • | • | 5 | • | • | • | • | • | 5 |

Table 5 Pivampicillin treatment and side symptoms and effect

| Case | Side symptoms | Administration | Result | |
|-----------|---------------|--------------------|-------------|-----------|
| 1. H. Y. | 41 M | — | Excellent | |
| 2. K. K. | 42 M | — | Excellent | |
| 3. F. K. | 29 F | — | Excellent | |
| 4. S. M. | 26 M | Pyrosis (3rd day)* | not stopped | Excellent |
| 5. K. Y. | 48 M | — | — | Excellent |
| 6. J. T. | 37 F | — | — | Excellent |
| 7. W. T. | 36 M | Pyrosis* | not stopped | Excellent |
| 8. U. T. | 26 M | — | — | Excellent |
| 9. Y. T. | 28 F | — | — | Excellent |
| 10. T. H. | 21 F | Pyrosis* | not stopped | Excellent |

*occurred just after administration, continued for 1~2 hours

日目に初めておきたという症例もある。空腹時の服薬後には、とくにおこりやすい。短時間でこの症状は消失するので、服薬継続にはさしつかえない。

Pivampicillinはこのような副作用をおこす症例もあったが、3日間の継続服薬を行なった10例の急性淋病の症例は、それだけで総て完全に治癒させることができた。

5. 考察ならびに結論

ANNA-STINA MALMBORG 他¹⁾は200人の外来淋病患者に Pivampicillin を1日1.4g分4投与するだけで、男性に対し約95%、女性に対し約97%の治癒率があったと報告している。L. FÖRSTRÖM 他²⁾は350mg Pivampicillin を1日だけ6時間毎に3回与えた121例の外来淋病患者の治療結果を報告し、約97%の治癒率を示したと述べている。北本³⁾は淋病15例中無効1例、有効率は92.9%と結論している。

淋菌はPCに対して感受性が弱まり始めているが、これは血中濃度の上昇が低かったためと思われる。Pivampicillin は吸収されてから加水分解して ABPC となるために高血中濃度がえられ、そのために淋菌に強い作用をおこすものと考えられる。

今回の症例は10例であるが、1日4回、1回 Pivampicillin 350mg (ABPC 250mg 力価相当) を6時間毎に正確に与え、これを3日間継続したために100%治癒が

みられた。その原因は有効な ABPC 化にあるものと考えられる。

副作用として上腹部異和感が、いずれのところ¹⁻⁴⁾からも報告されているが、この10例中3例にこれがあった。ことに空腹時の内服後に強い胸やけが1~2時間続く症例があり、内服の中断はされなかったが、他剤に変更を希望する症例もあったので、この副作用の解決が問題である。

3例の無治療梅毒に長期間(2~4週間)投与しても、その他の副作用がみられずに抗体値の減少がおこり始めている梅毒にも使用可能のようである。

文 献

- 1) ANNA-STINA MALMBORG.; L. MOLIN & B. NYSTROM: A comparison between pivampicillin, ampicillin and penicillin G in the treatment of acute uncomplicated gonorrhoea. *Chemotherapy* 18: 262~268, 1973
- 2) L. FÖRSTRÖM & A. LASSUS: Pivampicillin chloride in uncomplicated gonorrhoea. *Brit. J. Vener. Dis.* 48: 510~513, 1972
- 3) 北本 治: 第21回日本化学療法学会総会シンポジウム Pivampicillin, B. 一般臨床部門, 1973
- 4) 第21回日本化学療法学会総会 Pivampicillin シンポジウム 昭和48年6月21日 於札幌

RESULTS OF PIVAMPICILLIN TREATMENT IN GONORRHOEA

YOICHI ONODA

Tokyo Metropolitan Taito Hospital

Pivampicillin, a new antibiotic, is orally absorbed by the intestinal mucosa, where it is hydrolyzed into aminobenzylpenicillin (ABPC) by the action of nonspecific esterase at the intestinal tract wall.

Patients of acute gonorrhoea received orally pivampicillin at a dose of 350mg corresponding to 250mg of anhydrous ABPC every 6 hours q. i. d. for 3 days.

At 24 hours after starting drug administration, a purulent or mucous secretion was hardly observed, and also the cultivation of *gonococcus* was negative though some deformed *gonococcus*-like *diplococci* were found microscopically.

Further improvement of symptoms was obtained on the 2nd day, and complete recovery on the 3rd day.

No recurrence was observed thereafter during an observation period of 10 days.

As for side effects, pyrosis was observed immediately after medication in 3 out of 10 cases treated and yet none of them required discontinuation of the drug administration.

In the treatment of acute gonorrhoea, pivampicillin given at a dose of 350mg q. i. d. for 3 days was found to be more effective than ABPC given at a dose of 250mg q. i. d. for 3 days.