

## Pivampicillin の臨床的、基礎的検討

野村 恭 溥・河田 幸 道・田村 公 一・西浦 常 雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(主任：西浦常雄教授)

篠 田 孝

トヨタ病院泌尿器科

(部長：篠田孝博士)

## I 緒 言

Pivampicillin は Ampicillin の pivaloyloxymethyl ester で、本剤そのものには抗菌活性はないが、経口投与されると生体内で nonspecific esterase の作用を受けて速やかに加水分解され Ampicillin になる<sup>3-6)</sup>。

生体内では Ampicillin として抗菌活性を発揮するわけであるが、本剤は消化管からの吸収がきわめて良好で、同量を投与した場合、Ampicillin に比べてはるかに高い体液組織内濃度がえられる点が特長とされている<sup>2-4)</sup>。

今回、我々は Pivampicillin の尿路感染症に対する臨床効果を検討するとともに、合わせて若干の基礎的検討を行なった。

## II 臨床治験

## 1. Double blind drug trial による検討

Pivampicillin 投与群と、Ampicillin 投与群とに分けて Double blind 法によって Pivampicillin の治療効果を検討した。

その成績は第21回日本化学療法学会総会シンポジウム<Pivampicillin>の泌尿器科13機関の総成績<sup>1)</sup>の中に含まれているが、ここでは、我々が行った症例のみについて検討した。

(1) 対 象：急性単純性膀胱炎

(2) 投 与 方 法：

Pivampicillin 500mg/day

Ampicillin 1,000mg/day

分4、毎食後および就寝前、水または牛乳とともに内服するよう指示した。

両剤とも同一のカプセルに入れ、1日4カプセルとした。

(3) 検 討 項 目：尿所見(蛋白、白血球、細菌)、

尿細菌培養所見(菌種、菌数、薬剤感受性)

(4) 効果判定基準：

有効：尿中細菌が消失あるいは著しく減少( $10^8$  cells/

ml以下)し、かつ膿尿が消失するか、著しく改善された場合。

無効：前記以外の場合。

(5) 判 定 日：

3日間あるいは4日間服用させ、その前後の検討項目を比較し、効果判定を行なった。

すべての症例に7日間服用させた後にも効果判定を行なう予定であったが、副作用のため、服用中止した症例や、7日目に来院しない症例などがあったため、われわれの症例では、3日後あるいは4日後判定のみを行なった。

すべての判定が終わった時点で key-code を開封した。

(6) 成 績：

全投与症例は31例であったが、うち4例はあらかじめ設定した治験実施方法に違反があると判明したため除外して、27症例について効果判定を行なった(Table 1, 2)。

なお、脱落症例は初診以後、来診しなかったものである。

Pivampicillin 投与群は13例中12例有効、Ampicillin 投与群は14例全例有効と判定された。

試みに両群の有意差を推計学的に検討したが、有意差は認められなかった(Table 3)。

(7) 副 作 用：

Pivampicillin 投与群13例中8例に副作用が認められ、胃腸症状5例、薬疹3例であった。

Ampicillin 投与群では14例中3例に認められ、胃腸症状2例、薬疹1例であった(Table 4)。

この副作用発現率の差は5%危険率をもって有意差が認められる。

Pivampicillin の副作用発現頻度が Ampicillin のそれより高いことは、第21回日本化学療法学会総会シンポジウム・<Pivampicillin>でも報告されている<sup>1)</sup>。

Pivampicillin 投与群のうち9例、Ampicillin 投与群のうち8例について7日服用前後に赤血球数、白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、S-GOT、S-GPT、血清ク

Table 1 Pivampicillin group in double blind drug trial

Case age sex	Urinalysis						Isolated organism						Clinical effect	Side effect
	before			after			before			after				
	P.	W.	B.	P.	W.	B.	Species	S.	Counts	Species	Counts			
Code No.														
1) 47 ♀ 113	+	10~12	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	#	10 <sup>8</sup> <	(-)	0		Good	(+) Skin rash
2) 31 ♀ 115	#	+	rod	-	3~4	-	<i>E. coli</i>	-	10 <sup>8</sup> <	<i>E. coli</i>	3×10		Good	(-)
3) 25 ♀ 118	+	10~12	Cocc.	-	-	-	<i>Strept. fecalis</i>	#	1×10 <sup>8</sup>	(-)	0		Good	(+) Abdominal pain, Pyrosis
4) 31 ♀ 120	+	+	rod	-	1~2	-	<i>E. coli</i>	#	10 <sup>8</sup> <	(-)	0		Good	(+) Constipation
5) 29 ♀ 121	-	5~6	rod	-	-	-	not identified	?	?	(-)	0		Good	(-)
6) 29 ♀ 122	+	12~15	rod	-	-	-	<i>E. coli</i> <i>Proteus. mirab.</i>	# #	10 <sup>5</sup> < 10 <sup>5</sup> <	<i>E. coli</i>	1×10 <sup>8</sup>		Good	(-)
7) 24 ♀ 128	#	#	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	#	10 <sup>8</sup> <	(-)	0		Good	(+) Skin rash
8) 47 ♀ 131	+	+	Cocc.	-	-	-	<i>Strept. fecalis</i>	#	8×10 <sup>5</sup>	(-)	0		Good	(+) Nausea, Anorexia
9) 27 ♀ 132	#	+	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	#	12×10 <sup>4</sup>	(-)	0		Good	(+) Vomiting
10) 30 ♀ 133	#	#	rod	-	-	-	<i>Proteus. mirab.</i>	#	12×10 <sup>5</sup>	(-)	0		Good	(-)
11) 62 ♀ 136	-	5~10	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	#	10 <sup>7</sup> <	(-)	0		Good	(-)
12) 24 ♀ 139	#	#	rod	-	0~2	-	<i>Proteus. mirab.</i>	#	10 <sup>7</sup> <	(-)	0		Good	(+) Nausea, Vomiting, Anorexia
13) 60 ♀ 143	-	#	rod	-	-	rod	G.N.R.	?	3×10 <sup>8</sup>	<i>E. coli</i>	59×10 <sup>5</sup>		Poor	(+) Skin rash

P.: protein

W.: white blood cell

B.: bacteria

S.: susceptibility against ampicillin (disc method)

G.N.R.: not identified gram negative rod

Table 2 Ampicillin group in double blind drug trial

Case age sex Code No.	Urinalysis						Isolated organism						Clinical effect	Side effect
	before			after			before			after				
	P.	W.	B.	P.	W.	B.	Species	S.	Counts	Species	Counts			
1) 29 ♀ 114	+	+	rod	-	1 ~ 2	-	<i>E. coli</i>	#	45×10 <sup>4</sup>	(-)	0	Good	(+) Abdominal pain	
2) 25 ♀ 116	+	#	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	#	10 <sup>6</sup> <	(-)	0	Good	(+) Eructation	
3) 25 ♀ 119	-	3 ~ 5	Cocc.	-	-	-	<i>Strept. fecalis</i>	#	10 <sup>5</sup> <	(-)	0	Good	(-)	
4) 25 ♀ 123	#	+	rod	-	-	-	<i>E. coli</i> <i>Proteus. mirab.</i>	# #	5×10 <sup>5</sup> 5×10 <sup>5</sup>	(-)	0	Good	(-)	
5) 36 ♀ 124	#	#	rod	-	1 ~ 2	-	<i>E. coli</i>	#	10 <sup>6</sup> <	(-)	0	Good	(-)	
6) 30 ♀ 125	+	+	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	#	11×10 <sup>5</sup>	(-)	0	Good	(-)	
7) 45 ♀ 127	#	#	rod	-	5 ~ 10	-	<i>E. coli</i>	?	10 <sup>7</sup>	(-)	0	Good	(-)	
8) 44 ♀ 129	#	#	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	#	10 <sup>6</sup>	(-)	0	Good	(-)	
9) 40 ♀ 134	+	+	rod	-	2 ~ 3	-	<i>Proteus. mirab.</i>	#	25×10 <sup>4</sup>	(-)	0	Good	(-)	
10) 22 ♀ 135	#	#	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	#	10 <sup>6</sup> <	(-)	0	Good	(-)	
11) 32 ♀ 137	#	#	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	?	12×10 <sup>5</sup>	(-)	0	Good	(-)	
12) 34 ♀ 140	#	#	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	?	10 <sup>7</sup> <	(-)	0	Good	(+) Skin rash	
13) 33 ♀ 142	+	#	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	#	10 <sup>7</sup> <	(-)	0	Good	(-)	
14) 4 ♀ 144	#	#	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	#	10 <sup>7</sup> <	(-)	0	Good	(-)	

S. : susceptibility against ampicillin (disc method)

P. : protein

W. : white blood cell

B. : bacteria

Table 3 Double blind drug trial

Group	Number of cases	Clinical effect	
		Good	Poor
Pivampicillin	13	12	1
Ampicillin	14	14	0
Total	27	26	1

$$(\chi^2_S = 1.004 < \chi^2(5\%) = 3.84)$$

Table 4 Comparison of side effect between pivampicillin and ampicillin

Group	Number of cases	Side effect		Total
		Gastrointestinal disorder	Skin frash	
Pivampicillin	13	5	3	8
Ampicillin	14	2	1	3
Total	27	7	4	11

レアチンを測定し比較した。

いずれの場合も各測定値の変動は正常値内の変動であるが、Pivampicillin 投与群で血小板数の増加傾向が認められた。

## 2. Open drug trial による検討

### (1) 症例

主として acute noncomplicated cystitis を対象として、Pivampicillin の治療効果を検討したが、acute noncomplicated cystitis 23例、acute pyelonephritis 1例、chronic cystitis 5例、chronic pyelonephritis 3例の合計32例となった。

1日投与量 1,000mg 群が18例、同じく 500mg 投与群が14例である (Table 5, 6)。

投与方法は Double blind drug trial 法と同様、1日4回、毎食後および就寝前、水または牛乳とともに服用するよう指示した。

### (2) 効果判定

効果判定は、Double blind drug trial 法で検討した方法と同一としたが、判定日は原則として3日間服用させた翌日とした。

### (3) 成績

acute noncomplicated cystitis に対する治療効果は、Pivampicillin 1日 1,000mg 投与群では14例中12例が有効、2例が無効と判定され、1日 500mg 投与群では9例中7例が有効、2例が無効であった。

慢性尿路感染症に投与した症例は少ないが、chronic cystitis に対しては1日投与量 1,000mg および 500mg の症例合わせて5例中2例が有効、3例が無効であり、chronic pyelonephritis に対しては投与症例3例が全例無効であった (Table 7, 8)。

acute noncomplicated urinary tract infection に対する効果が1日投与量 1,000mg, 500mg の症例合わせて24例中20例が有効 (有効率83%) であるのに比べ、chronic complicated urinary tract infection に対する治療効果が低い傾向が認められた。

1日投与量の違いによる治療効果の比較は、疾患構成が異なるため困難であるが、急性単純性膀胱炎についてのみ比較すれば、とくに差がないようである。

しかし、急性膀胱炎は自然治癒傾向の強い疾患であり<sup>7)</sup>、このことから、直ちに尿路感染症に対する Pivampicillin の投与量を1日 500mg でよいとするには問題がある。

複雑性尿路感染症に対して、その基礎に存在する尿路障害を無視して化学療法のみを施行しても、その効果はあまり期待できないことは広く知られており、今回のわれわれの成績でも同じような傾向が認められる。

### (4) 副作用

Open drug trial における副作用の発現頻度は Double blind drug trial に比べ低く32例中胃腸障害3例、皮疹1例の計4例(9.4%) にすぎず、1日 500mg 投与群と1日 1,000mg 投与群との間にも差は認められなかった (Table 5, 6)。

S-GOT, S-GPT の検討が4例について行なわれているが、いずれも正常値範囲内であった。

Double blind drug trial に比べて Open drug trial での副作用の発現率が低いのは、Open drug trial においては、患者が訴えるもののみを副作用としてとり上げたが、Double blind drug trial では、副作用の比較という観点からも厳重な check をしたためによるものと思われる。

しかし、副作用の発現頻度は、doctor-patient relationship および問診の仕方などにより、かなり影響を受けるものであり、今回の Open drug trial ならびに Double blind drug trial においても、同一医師が一貫して全症例を担当することは不可能であった点などを考慮すると、少なくとも、副作用の問診の仕方などについては、何らかの統一基準を作るなどの考慮をする必要があるものと思われた。

Table 5 Open drug trial of pivampicillin at daily dose of 500mg

Case age sex	Diagnosis	Urinalysis						Isolated organism						Clinical effect	Side effect			
		before			after			before			after							
		P.	B.	W.	P.	B.	W.	Species	S.	Counts	Species	Counts	Counts					
1) 58 ♀	a.c.	-	1~2	Cocc.	-	-	-	-	-	-	-	Strept.fecalis	+	10 <sup>7</sup> <	(-)	0	Good	
2) 46 ♀	"	-	8~10	rod	-	3~5	rod	-	-	-	-	E. coli	-	10 <sup>7</sup> <	E. coli	45×10 <sup>5</sup>	Poor	
3) 59 ♀	"	-	#	rod	-	-	-	-	-	-	-	not identified	?	?	(-)	0	Good	
4) 58 ♀	"	+	#	rod	-	-	-	-	-	-	-	not identified	?	?	(-)	0	Good	
5) 37 ♀	"	-	2~5	rod	-	3~5	-	-	-	-	-	E. coli	-	10 <sup>7</sup> <	(-)	0	Poor	(+) Nausea
6) 56 ♀	"	+	6~7	rod	-	-	-	-	-	-	+	E. coli	+	122×10 <sup>5</sup>	(-)	0	Good	
7) 27 ♀	"	+	+	rod	-	0~2	-	-	-	-	-	E. coli	-	14×10 <sup>5</sup>	(-)	0	Good	(+) Skin rash
8) 45 ♀	"	+	#	rod	-	0~2	-	-	-	-	#	E. coli	#	4×10 <sup>5</sup>	(-)	0	Good	
9) 33 ♀	"	-	8~10	rod	-	-	-	-	-	-	-	not identified	?	?	(-)	0	Good	
10) 33 ♀	a.p.	+	10~20	Cocc.	-	-	-	-	-	-	#	Staph.epid.	#	3×10 <sup>5</sup>	(-)	0	Good	
11) 42 ♂	c.p.	+	+	rod	+	#	rod	+	+	+	#	Pseud.aeruginosa	-	2×10 <sup>5</sup>	Pseud.aeruginosa	43×10 <sup>5</sup>	Poor	
12) 61 ♀	"	+	+	rod	+	6~10	rod	+	+	+	-	E. coli Rettgellera	-	93×10 <sup>5</sup> 2×10 <sup>5</sup>	E. coli Rettgellera	11×10 <sup>5</sup> 16×10 <sup>5</sup>	Poor	
13) 57 ♂	"	+	#	rod	-	+	rod	-	-	-	+	E. coli	+	10 <sup>7</sup> <	E. coli Staph.epid.	9×10 <sup>5</sup> 10 <sup>3</sup> >	Poor	
14) 31 ♂	C.c.	-	3~5	rod	-	5~6	rod	-	-	-	+	Enterobacter	+	12×10 <sup>5</sup>	Enterobacter	8×10 <sup>5</sup>	Poor	

P. : protein

W. : white blood cell

B. : bacteria

S. : susceptibility against ampicillin (disc method)

a. c. : acute cystitis

c. c. : chronic cystitis

a. p. : acute pyelonephritis

c. p. : chronic pyelonephritis

Table 6 Open drug trial of pivampicillin at daily dose of 1,000mg

Case age sex	Diagnosis	Urinalysis						Isolated organism						Clinical effect	Side effect
		before			after			before			after				
		P.	W.	B.	P.	W.	B.	Species	S.	Counts	Species	Counts			
1) 68 ♀	a.c.	+	#	rod	-	10~15	rod	<i>E. coli</i>	#	10 <sup>7</sup> <	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup> <	Poor	(+) Anorexia	
2) 59 ♀	"	+	#	rod	-	3~4	-	not identified	?	?	(-)	0	Good		
3) 31 ♀	"	-	5~6	rod	-	1~3	rod	<i>Enterobacter</i>	-	7 × 10 <sup>5</sup>	<i>Klebsiella</i>	26 × 10 <sup>3</sup>	Poor		
4) 20 ♀	"	-	+	rod	-	-	-	G.N.R	?	10 <sup>5</sup> <	(-)	0	Good		
5) 46 ♀	"	-	+	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	#	4 × 10 <sup>5</sup>	(-)	0	Good		
6) 29 ♀	"	-	1~3	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	#	123 × 10 <sup>5</sup>	(-)	0	Good		
7) 76 ♀	"	-	+	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	#	10 <sup>7</sup> <	(-)	0	Good		
8) 62 ♀	"	#	#	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	#	11 × 10 <sup>3</sup>	(-)	0	Good		
9) 58 ♀	"	-	2~3	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	#	51 × 10 <sup>5</sup>	(-)	0	Good	(+) Pyrosis	
10) 32 ♀	"	+	+	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	#	13 × 10 <sup>5</sup>	(-)	0	Good		
11) 23 ♀	"	-	+	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	?	3 × 10 <sup>5</sup>	(-)	0	Good		
12) 29 ♀	"	+	#	rod	-	2~3	-	<i>E. coli</i>	#	10 <sup>7</sup>	(-)	0	Good		
13) 57 ♀	"	-	+	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	#	10 <sup>7</sup> <	(-)	0	Good		
14) 47 ♀	"	+	+	rod	-	1~2	-	<i>E. coli</i>	#	10 <sup>7</sup> <	<i>Klebsiella</i>	1 × 10 <sup>3</sup>	Good		
15) 45 ♀	C.C.	+	#	rod	-	-	-	<i>E. coli</i>	#	47 × 10 <sup>5</sup>	(-)	0	Good		
16) 70 ♀	"	+	+	rod	-	+	rod	<i>Klebsiella</i>	?	10 <sup>7</sup> <	<i>Klebsiella</i>	16 × 10 <sup>3</sup>	Poor		
17) 75 ♂	"	+	10~20	Cocc.	+	5~6	-	<i>Strept. faecalis</i>	#	33 × 10 <sup>5</sup>	(-)	0	Good		
18) 55 ♀	"	-	+	rod	+	#	rod	<i>E. coli</i>	-	10 <sup>7</sup> <	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup> <	Poor		

P.: protein

W.: white blood cell

B.: bacteria

S.: susceptibility against ampicillin (disc method)

a.c.: acute cystitis

c.c.: chronic cystitis

G.N.R.: not identified gram negative rod

Table 7 Clinical effect of pivampicillin  
(500mg/day administration)

Diagnosis	Clinical effect		Total
	Good	Poor	
Acute cystitis	7	2	9
Chronic cystitis	0	1	1
Acute pyelonephritis	1	0	1
Chronic pyelonephritis	0	3	3
Total	8	6	14

Table 8 Clinical effect of pivampicillin  
(1,000mg/day administration)

Diagnosis	Clinical effect		Total
	Good	Poor	
Acute cystitis	12	2	14
Chronic cystitis	2	2	4
Total	14	4	18

### III 細菌学的効果の検討

Double blind drug trial および Open drug trial 合わせて63症例から薬剤投与前に64種の細菌が分離されたが、このうち2株は not identified gram-negative rod であり、5株は培養によって尿中細菌が証明されたが、それ以上の検索が行なわれていない (Table 9)。

このうち効果判定不能であった4症例を除き、さらに Double blind drug trial のうち Ampicillin 投与群14症例を除いた45症例から分離された47株について細菌学的に Pivampicillin の効果を検討した (Table 10, 11)。

Pivampicillin 500mg/day 投与群では、尿中細菌が消失したもの21例、残存したもの8例であった。

*E. coli* 14株のうち10株は消失したが4株は残存している。また *Enterobacter*, *Rettgerella*, *Pseudomonas aeruginosa* など、Ampicillin に低感受性の菌は残存している。菌交代を起こした症例はない。

Pivampicillin 1,000mg/day 投与群では18株中13株が消失し、3株が残存し、2株が菌交代を起こした。菌交代を起こしたものは *E. coli*, *Enterobacter* であるが、2例とも *Klebsiella* に交代したものである。

1日投与量 500mg と 1,000mg を比較しても細菌学的効果にたいして差は認められないが、疾患構成が異なる

Table 9 Organism isolated from various urinary tract infections

Species	Diagnosis				Total
	a.c.	c.c.	a.p.	c.p.	
<i>E. coli</i>	37	2		2	41
<i>Klebsiella</i>		1			1
<i>Enterobacter</i>	1	1			2
<i>Proteus mirabilis</i>	5				5
<i>Rettgerella</i>				1	1
<i>Pseud. aeruginosa</i>				1	1
not-identified gram-negative rod	2				2
<i>Staph. epid.</i>	1		1		2
<i>Strept. fecalis</i>	4				4
not-identified	5				5
Total	55	4	1	4	64

a.c. : acute cystitis  
c.c. : chronic cystitis  
a.p. : acute pyelonephritis  
c.p. : chronic pyelonephritis

Table 10 Movements of urinary pathogens after administration of pivampicillin at daily dose of 500mg

	disappeared	persisted	changed	Total
<i>E. coli</i>	10	4		14
<i>Enterobacter</i>		1		1
<i>Proteus mirabilis</i>	3			3
<i>Rettgerella</i>		1		1
<i>Proteus aeruginosa</i>		1		1
not-identified gram-negative rod		1		1
<i>Staph. epid.</i>	1			1
<i>Strept. fecalis</i>	3			3
not identified	4			4
Total	21	8	0	29

Table 11 Movements of urinary pathogens after administration of pivampicillin at daily dose of 1,000mg

	disappeared	persisted	changed	Total
<i>E. coli</i>	10	2	1*	13
<i>Klebsiella</i>		1		1
<i>Enterobacter</i>			1*	1
not-identified gram-negative rod	1			1
<i>Strept. fecalis</i>	1			1
not-identified	1			1
Total	13	3	2	18

\*altered to *Klebsiella*

Table 12 Susceptibility and fate of bacteria after administration of pivampicillin

Susceptibility against ampicillin	disappeared	persisted	changed	Total
≡	18	3	1	22
≡≡	4	0	0	4
+	2	2	0	4
-	3	5	1	9
unknown	7	1	0	8
Total	34	11	2	47

るので今回の成績のみでは、1日投与量について言及するのは困難である。

Pivampicillin は生体内で Ampicillin となって抗菌活性を発揮するのであるから、起炎菌の Ampicillin に対する感受性を Tri-disc (栄研) を用いて測定したが、大半の株は好感受性を示し、また感受性と細菌学的効果には相関がうかがわれた (Table 12)。

(≡)以上の感受性を示す株は26株中22株消失しているが、(+)以下の感受性を有する株では13株中5株が消失するにすぎない。

急性尿路感染症の場合は細菌学的にも、Ampicillin はよく除菌効果を発揮しているが、慢性尿路感染症では除菌効果もまた低いという傾向が認められた。

#### IV 吸収・排泄に対する検討

Pivampicillin は、内服後吸収されて加水分解され全量が Ampicillin になるが、その吸収が Ampicillin より良好で、速やかに高い体液・組織内濃度がえられる点が大きな特長とされている<sup>2-4)</sup>。

吸収・排泄の動態を Pivampicillin 250mg および 125mg 1回内服後の尿中・血中濃度と Ampicillin 500mg および 250mg 1回内服後のそれと比較して検討を加えた。

比較は健康人1人について cross over 法で行ない、濃度測定は Ampicillin を基準として、検定菌に *B. subtilis* ATCC 6633 株を用い、pH free で、薄層カップ法によった。

##### 1. 血中濃度

Pivampicillin 250mg 1回内服の場合、血中濃度の peak は1時間後にみられ、その時の濃度は 10.1mcg/ml に達する。

いっぽう、Pivampicillin 125mg 1回内服の場合の peak は2時間後にあり、その時の濃度は 2.6mcg/ml であった (Fig. 1)。

Ampicillin 500mg および 250mg 内服の場合は、ともに血中濃度の peak は内服後2時間にみられ、そのときの濃度はともに Pivampicillin の場合の peak 時の濃度より低い (Fig. 2)。

このことから Pivampicillin は Ampicillin の $\frac{1}{2}$ 以下の量の内服によって Ampicillin 内服の場合より速く、高い血中濃度がえられると考えられる。しかし、血中濃度の時間的推移をみると、Pivampicillin は Ampicillin に比べ急速に血中濃度が上昇するが、同時にまた急速に血中から消失し、6時間後の血中濃度は Pivampicillin

Fig. 1 Serum levels of pivampicillin

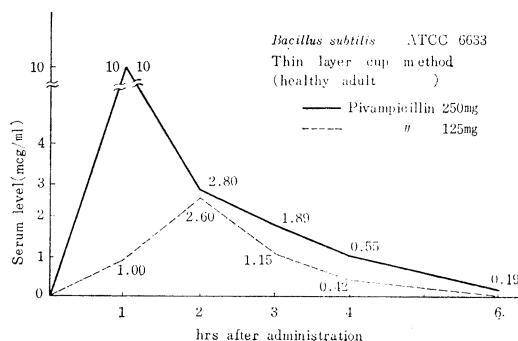
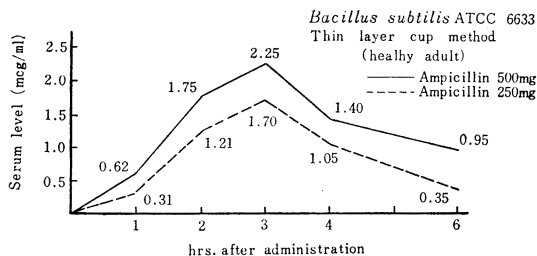


Fig. 2 Serum levels of ampicillin





250mg 内服の場合でも、Ampicillin 250mg 内服の場合より低い。

すなわち、Pivampicillin は、速やかに高血中濃度がえられるが、Ampicillin に比べ血中濃度の持続時間が短いことになる。

Pivampicillin のこの速やかな吸収、排泄は諸家の報告にもみられ、その peak に達するまでの時間は 60~120 分とされている<sup>2-6)</sup>。

また、Ampicillin は空腹時投与のほうが食後投与より高い血中濃度がえられるが<sup>7)</sup>、Pivampicillin では、そのような傾向は認められないとされている<sup>4,6)</sup>。

我々の成績は、Pivampicillin、Ampicillin とともに食後 30~60分に内服したものである。

## 2. 尿中濃度および尿中排泄量

尿中排泄動態を検討したが、血中濃度同様、Pivampicillin は Ampicillin の $\frac{1}{2}$ 量内服で Ampicillin 内服の場合と同等あるいは、それ以上の高い尿中濃度が証明された (Fig. 3, 4)。

尿中排泄量 (Fig. 5) をみると、Pivampicillin は内服後短い時間に大量に排泄される傾向がみられ、尿中濃度の維持も Ampicillin に比べ短い傾向にある (Fig. 3, 4)。

6 時間までの尿中回収率は Pivampicillin は、250mg, 125mg 1 回内服の場合、ともに 70% 前後であるのに比べ、Ampicillin は 500mg, 250mg 1 回内服の場合、ともに 30% 前後である (Fig. 5)。

以上、血中濃度、尿中排泄量の推移より Pivampicillin は Ampicillin より消化管からの吸収がきわめて良好で、かつ、きわめて大量に尿中に排泄されるため、体内残存時間が短いので、その臨床使用にあたっては、1 回投与量および投与間隔を十分考慮しなければならないと考えられる。

我々は、以上の成績から、十分な血中、尿中濃度を維

Fig. 3 Urine levels of pivampicillin

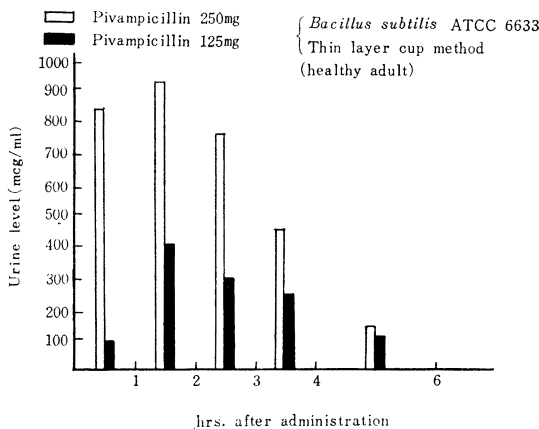


Fig. 4 Urine levels of ampicillin

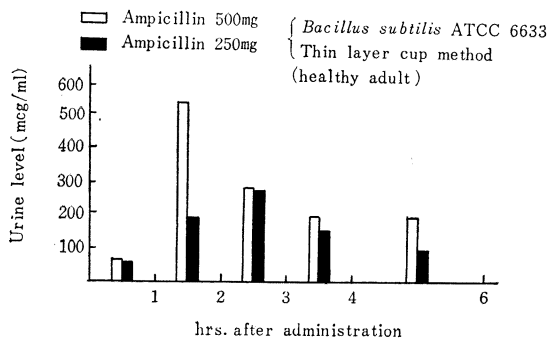
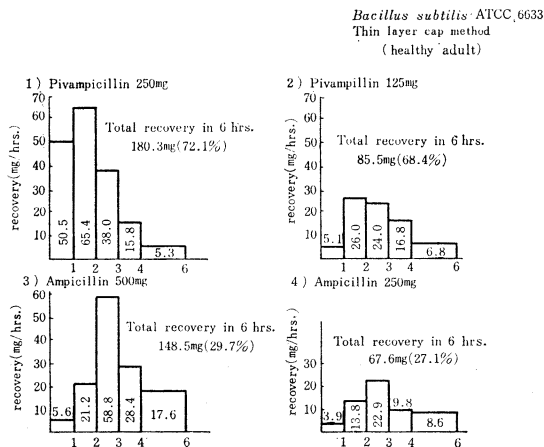


Fig. 5 Urinary recovery of pivampicillin and ampicillin



持するためには、1 回 250mg 1 日 4 回、6 時間毎の服用が適当ではないかと考えているが、さらに治療効果との関連も重要であり、また Pivampicillin は 30% 前後の副作用発現率を有し<sup>7)</sup>、とくに胃腸症状の発現する頻度が高いので、これも考え合わせるべきで、投与方法については今後、さらに検討されなければならないであろう。

## V Biophotometer による検討

Pivampicillin および Ampicillin を健康人に内服させた後、各時間の尿を液体培地に添加し、その中の細菌の消長を Biophotometer によって検討した。

Trypticase-soy broth (BBL) に Pivampicillin および Ampicillin 内服後の尿を  $\frac{1}{10}$  量ずつ加え、*E. coli* NIHJ JC-2 (Ampicillin の MIC は 6.25mcg/ml) を  $10^6$  cells/ml となるように接種して、全量 10ml とし Bio-log II 型 biophotometer で growth-rate curve を描かせた。

比較のため、何も服用していない尿を Trypticase soy broth で 10 倍に希釈し、Ampicillin を  $\frac{1}{4}$  MIC~4MIC

まで添加した培地中での *E. coli* NIHJ JC-2 の growth rate curve を描かせた (Fig. 6)。

Pivampicillin 250mg 内服後 1~6 時間の10倍希釈尿を添加した培地中では、*E. coli* NIHJ JC-2 は完全に発育が阻止されている (Fig. 7)。

すなわち、Pivampicillin 250mg 内服後各時間尿には 1~6 時間まで *E. coli* NIHJ JC-2 の発育を完全に阻

Fig. 6 Growth rate curve of *E. coli* in the medium containing ampicillin

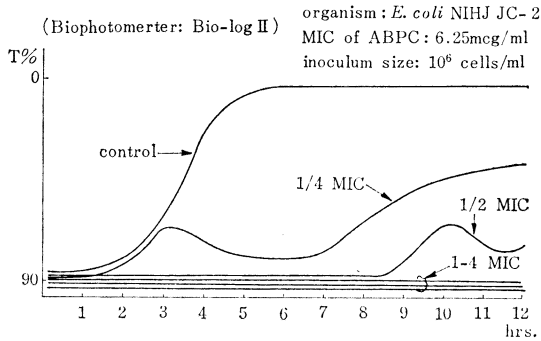


Fig. 7 Growth rate curve of *E. coli* in the medium containing urine after administration of pivampicillin

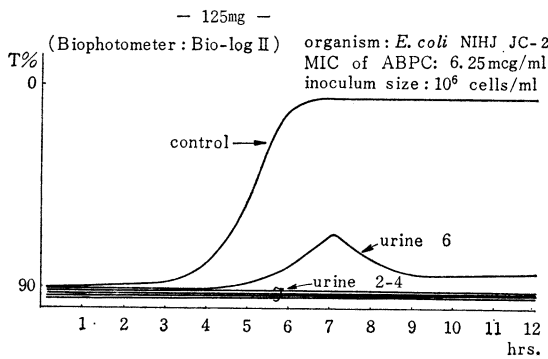
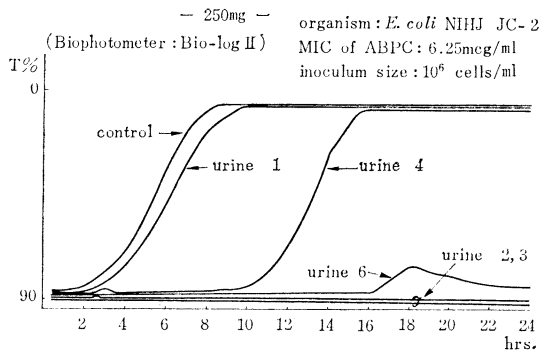


Fig. 8 Growth rate curve of *E. coli* in the medium containing urine after administration of ampicillin



止する濃度の10倍以上の濃度で活性を有したまま含まれていることをあらわしている。

Pivampicillin 125mg 内服後の尿では、4~6 時間後までの 2 時間に排泄された尿の10倍希釈を添加した培地中のみで、細菌が増殖している (Fig. 8)。

同じように、Ampicillin 500mg 内服後の尿を添加した場合に、細菌の増殖が認められ (Fig. 9), Ampicillin 250mg 内服の場合には、1 時間後、4 時間後、6 時間後の尿の10倍希釈を添加した培地中で、細菌の増殖が認められる (Fig. 10)。

つまり、Ampicillin は 500mg 内服しても、1 時間後までの尿には、1/10 に希釈すると *E. coli* NIHJ JC-2 の増殖を抑制するに足るだけの量は排泄されていないし、250mg 内服の場合には、内服後 2 時間までと 3 時間までの尿にしか 10 倍希釈しても *E. coli* NIHJ JC-2 の増殖を抑制するだけの濃度はないことになる。

これらの結果からも、Pivampicillin は内服後早期に Ampicillin の 2 倍以上の大量が尿中に排泄されており、かつ、速やかに排泄されていくが、少なくとも尿中抗菌力からみると、Ampicillin 250mg よりは Pivampicillin 125mg のほうが有用であることが想像される。

Fig. 9 Growth rate curve of *E. coli* in the medium containing urine after administration of ampicillin

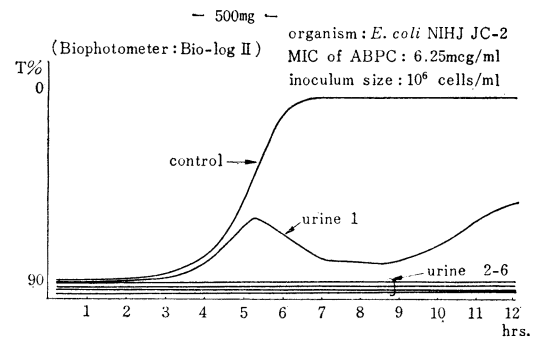
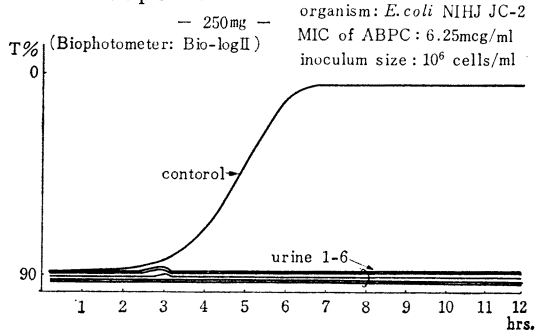


Fig. 10 Growth rate curve of *E. coli* in the medium containing urine after administration of pivampicillin



## VI おわりに

1. Pivampicillin は吸収が Ampicillin より速く高い組織内濃度がえられるので、1回投与量は少なくすむと期待されるが、排泄もまた速く、体液組織内濃度持続時間が短い傾向がうかがわれた。
2. 尿路感染症に対して、Double blind drug trial および Open drug trial で Pivampicillin を63症例に投与し、そのうち59例について効果を検討したが、尿路感染症の治療に有用な薬剤と判定された。
3. 副作用はいずれも軽微なものであったが、その発現頻度は、胃腸障害17.8%、これに皮疹を加えると、26.7%にみられたので、臨床使用にあたってその点に注意が必要と思われた。
4. Pivampicillin の尿路感染症に対する有効性が確かめられたが、本剤は吸収、排泄、副作用などから考え合わせ、今後、その投与方法に対する検討が必要と考えられた。

(終わりに、臨床治験に際してご協力いただいた岐阜市民病院泌尿器科部長木村泰治郎博士、ならびにトヨタ病院中央検査室細菌検査部門の皆さんに深く感謝いたします)。

## 引用文献

- 1) 石神襄次：Pivampicillin の臨床効果 A. 比較試験—尿路感染症. 第21回日本化学療法学会総会シンポジウム<Pivampicillin>札幌, 1973. 6. 22
- 2) 清水喜八郎：Pivampicillin の吸収・排泄・体内動態・代謝. 第21回日本化学療法学会総会<シンポジウム・<Pivampicillin>札幌, 1973. 6. 22
- 3) DAEHNE VON, W.; W.O. GODTFREDSSEN, K. ROHOLT & L. TYBRING : Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. *Antimicrob. Agents & Chemother.*; 431~437, 1970
- 4) JORDA, M.C.; J.B. DE MAINE & W.M.M. KIRBY : Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. *ibid.*: 438~441, 1970
- 5) FOLTZ, E. L.; J. W. WEST, J. H. BRESLOW & H. WALLICK : Clinical pharmacology of pivampicillin. *ibid.*: 442~454, 1970
- 6) DAEHNE, VON W.; E. FREDERIKSEN, E. GUNDERSEN, F. LUND, P. MØRCH, H.J. PETERSEN, K. ROHOLT, L. TYBRING & W. O. GODTFREDSSEN : Acyloxymethyl esters of ampicillin. *J. Med. Chem.* 13: 607~612, 1970
- 7) 西浦常雄, 他：急性膀胱炎の自然治癒率と薬剤効果の判定. *泌尿紀要* 16: 185, 1970

## CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF PIVAMPICILLIN

YASUHIRO NOMURA, YUKIMICHI KAWADA, KIMIKAZU TAMURA and  
TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University, School of Medicine  
(Director : Prof. TUNEO NISHIURA)

TAKASHI SHINODA  
Department of Urology, Toyota Hospital  
(Chief : TAKASHI SHINODA)

In order to compare the clinical results of pivampicillin with those of ampicillin by a double blind system, these drugs were administered to 27 cases of acute simple cystitis. Pivampicillin was effective in 12 of 13 cases and ampicillin in all of 14 cases tested. No statistically significant differences were seen between two drugs.

Side effects appeared in 8 cases given pivampicillin and 3 cases given ampicillin. A statistically significant difference was noted between two drugs.

Pivampicillin was administered to 32 cases of urinary tract infections, mainly consisting of acute cystitis during an open trial. Positive results were obtained in 22 cases.

Absorption and excretion of pivampicillin were compared in a healthy subject with those of ampicillin by a cross over method. A higher concentration in blood was obtained more rapidly and urinary excretion was higher with pivampicillin than with ampicillin.

The process of proliferation *E. coli* NIHJ JC-2 was studied by a biophotometric assay in a culture medium added the urine obtained after an oral administration of either pivampicillin or ampicillin. The higher urinary excretion of pivampicillin compared with ampicillin was also confirmed by this biophotometric assay.