

尿路感染症に対する Pivampicillin の応用

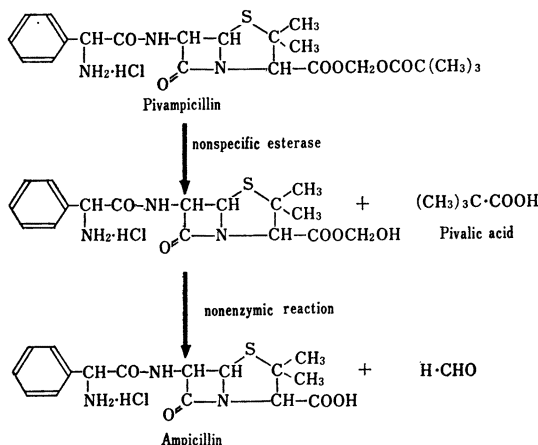
石 神 襄 次・三 田 俊 彦

片 岡 頌 雄・伊 藤 登

神戸大学医学部泌尿器科学教室

Pivampicillin は Denmark Leo 社において開発された Ampicillin の Pivaloyloxymethyl ester であり, Fig. 1 のような構造を有している。本剤自体としては抗菌力は有せず, 生体内ですみやかに nonspecific esterase の作用により Ampicillin に加水分解されて抗菌作用を発揮することが知られている (Fig. 1)。

Fig. 1 Structural formula of pivampicillin



さらに本剤は消化管からの吸収がきわめてよく, 内服によって, 同一力価の Ampicillin の 2~3 倍の血中濃度および各臓器内濃度がえられることが認められている。

私達は今回, 本剤の尿路感染症に対する基礎的ならびに臨床的検討を行なう機会をえたので報告する。

基礎的検討

1 血中濃度

腎機能正常な健康成人 3 例に食後 30 分後 250mg 経口投与し血中濃度を測定した。測定方法は薄層カップ法を用い, 検定菌として *Sartina lutea* を用い, pH 6.0 の phosphate buffer を標準曲線として測定した。結果は, Fig. 2, Table 1 に示す。

内服後 30 分で平均 1.45mcg/ml, 1 時間後には平均 2.46mcg/ml, 2 時間後には 3.93mcg/ml に達し, こ

Fig. 2 Blood concentration after oral administration of 250mg pivampicillin

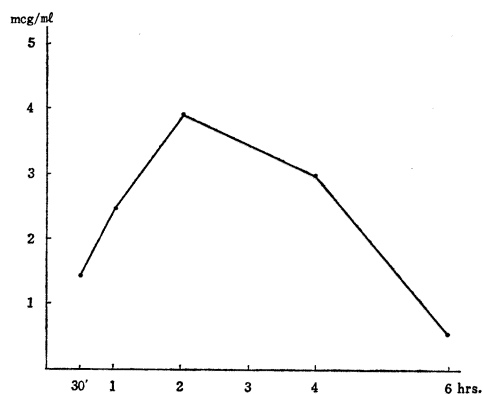


Table 1 Blood concentration after oral administration of 250mg pivampicillin

	(mcg/ml)				
	30min.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
A	1.56	2.8	3.8	2.8	0.28
B	1.1	1.8	2.8	4.8	1.1
C	1.6	2.8	5.2	1.4	0.28
average	1.45	2.46	3.93	3.0	0.55

にピークを認めた。

さらに 4 時間後には 3.0mcg/ml また 6 時間後にも 0.55 mcg/ml 認めた。

2 尿中排泄率

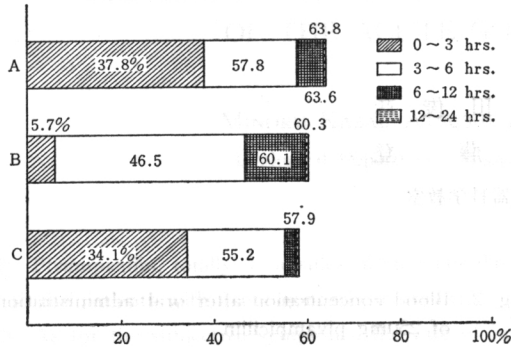
尿中排泄率も血中濃度測定と同症例の 3 例において同時に測定した。

測定方法は血中濃度と同一方法を用い, 尿を pH 6.0 phosphate buffer にて 50 倍希釈し測定した。

結果は Fig. 3 に示す。

内服後 3 時間内に 5.7~37.8% (平均 25.9%), 3~6 時間では, 20.01~40.8% (平均 27.31%), 6 時間~12

Fig. 3 Urinary excretion after administration of 250 mg pivampicillin



時間では 2.61~13.66% (平均 7.4%), 12~24時間では 0.09~0.15% (平均 0.12%), で 24 時間までに 57.92~63.85% (平均 60.7%) の排泄を認めた。

臨床的検討

1 対象患者

昭和48年1月から6月までに神戸大学医学部附属病院泌尿器科を受診した外来患者中、合併症のない単純な尿路感染症患者22例および合併症を伴った複雑な尿路感染症患者4例の計26例について検討した。

2 投与方法

途中中止の1例を除いて1回 250mg 1日4回投与で投与日数3~14日で、総投与量は3~14gであった。

3 臨床成績

効果判定基準は、従来当教室で使用している次のような基準に従った。

著効(++)：自覚症状および尿中細菌が、ともに消失したものの。

有効(+)：自覚症状あるいは尿中細菌のいずれかに改善を認めたものの。

無効(-)：自覚症状および他覚的所見が、ともに改善

Table 2-1 Clinical results of pivampicillin

No.	Sex Case Age	Diagnosis	Causal organism		Dose of PVPC			Subjective			
			Pre medication	Post medication	Single dose	Times/day	Days	Pollakisuria		Miction pain	
								Pre	Post	Pre	Post
1	C. T. ♀ 45	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	—	250mg	4	4	+	-	+	-
2	A. Y. ♀ 35	"	<i>E. coli</i>	—	250	4	4	+	-	+	-
3	S. U. ♀ 64	"	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Klebsiella</i>	250	4	11	-	-	+	-
4	Y. K. ♀ 57	"	<i>E. coli</i>	—	250	4	4	+	-	+	-
5	E. M. ♀ 35	"	<i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella</i>	250	4	7	+	-	-	-
6	H. N. ♀ 54	"	<i>E. coli</i>	—	250	4	7	+	-	+	-
7	T. T. ♀ 24	"	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	250	4	14	+	+	+	-
8	T. T. ♂ 51	"	<i>E. coli</i>	(-)	250	4	3	-	-	+	-
9	K. K. ♀ 59	"	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	250	4	3	+	-	-	-
10	H. O. ♀ 38	"	N.D.	(-)	250	4	4	+	-	-	-

を認めなかったもの。

臨床使用成績は Table 2 に示す。

副作用による中止症例1例を除いて25例中、著効16例、有効5例、無効4例で有効率は84%で、そのうち単純な尿路感染症22例では著効16例、有効4例、無効2例で有効率90.9%、また複雑な尿路感染症3例では著効なく、有効1例、無効2例で有効率33.3%であった。

4 副作用

臨床使用症例26例および血中濃度測定症例3例の計29例中11例、37.9%に何らかの副作用を訴えた。

しかし、副作用のため途中投与中止した症例は29例中

1例3.4%であった。

また、発疹の1例は投与前よりビリルビン、GOT、GPTの上昇を認め、サルファ剤、ピリンにても薬疹の発現をみている (Table 3)。

考 案

1961年 DOYLE らにより発見された Aminobenzyl Penicillin は広域抗生物質として、グラム陽性菌はもちろんのこと、グラム陰性菌にも強い抗菌力を示し、尿路感染症の治療にも広く使用されている。

1969年、Denmark Leo 社において開発された Pivampicillin は Ampicillin の pivaloyloxymethyl ester で、本剤そのものは抗菌力はないが、生体内で速やかに分解されて、Ampicillin となり、抗菌作用を発揮するといわれており、さらに本剤は消化管からの吸収がきわめて良好で、従来の Ampicillin の2~3倍の血中濃度および各臓器内濃度がえられることが知られている。

私達はさきに泌尿器科領域における急性下部尿路感染

Table 3 Side effects with pivampicillin

Gastro intestinal disorder	6	20.7%
Rash	3	10.3%
Laryngeal pain	2	6.9%
Total	11	37.9%

treatment in simple urinary infections

symptom		Urine findings						Sensitivity (disc)			Effect	Side effect
		Residual urine		Turbidity		Red Cell						
Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	KM	CER	ABPC		
-	±	+	-	-	-	+	-	##	##	##	+	-
-	-	+	-	+	-	+	-	##	##	##	+	Gastro-intestinal disorder
-	-	+	-	+	-	+	5~6	##	##	##	+	Pyrosis
-	-	+	-	+	-	+	-	##	-	##	+	-
+	-	+	-	-	-	+	-	##	##	##	+	-
-	-	+	±	-	-	+	-	##	##	##	+	-
-	-	+	+	+	+	+	+	-	##	-	-	-
-	-	±	-	-	-	+	-	##	##	##	+	-
+	-	+	-	-	-	+	2~3	##	##	##	+	-
+	-	+	-	-	-	+	-				+	Rash

No.	Sex Case Age	Diagnosis	Causal organism		Dose of PVPC			Subjective			
			Pre medication	Post medication	Single dose	Times/day	Days	Pollakisuria		Miction pain	
								Pre	Post	Pre	Post
11	T. N. ♀ 38	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	(-)	250mg	4	5	+	-	+	-
12	T. M. ♀ 62	"	(-)	(-)	250	4	8	+	-	+	-
13	K. T. ♀ 40	"	<i>E. coli</i>	(-)	250	4	8	-	-	+	-
14	K. O. ♀ 27	"	<i>E. coli</i>	(-)	250	4	6	+	-	+	-
15	T. O. ♀ 25	"	<i>E. coli</i>	(-)	250	4	8	+	-	-	-
16	E. B. ♀ 54	"	<i>E. coli</i>	(-)	250	4	3	-	-	+	-
17	Y. T. ♀ 48	"	(-)	(-)	250	4	7	+	+	-	+
18	N. N. ♀ 26	"	<i>Staph. aureus</i>	-	250	4	4	+	-	+	-
19	E. M. ♀ 31	"	<i>Staph. aureus</i>	-	250	4	3	+	-	+	-
20	A. O. ♀ 34	"	<i>Proteus mirabilis</i>	-	250	4	5	+	+	+	-
21	T. K. ♂ 23	Acute gonorrhoeal urethritis	<i>Neisseria gono.</i>	(-)	250	4	3	+	-	+	-
22	T. I. ♀ 32	Acute pyelonephritis	N.D.	(-)	250	4	4	- Pyre-	- Nor-	-	-

Table 2-2 Clinical results of pivampicillin

No.	Sex Case Age	Diagnosis	Causal organism		Dose of PVPC			Subjective			
			Pre medication	Post medication	Single dose	Times/day	Days	Pollakisuria		Miction pain	
								Pre	Post	Pre	Post
1	T. K. ♀ 40	Chronic cystitis (Polyp of the internal orifice of urethra)	N.D.		250	4	1	+	+	+	+
2	T. S. ♀ 41	Cystitis (right movable kidney)	① <i>E. coli</i> ② <i>E. coli</i>	③ <i>E. coli</i> ④ <i>Klebsiella</i>	250	4	4	-	-	-	-
3	T. U. ♀ 47	Cystitis (Incomplete duplication of the urethra)	N.D.	N.D.	250	4	4	-	-	+	+
4	M. A. ♂ 79	Cystitis following operation for prostatic hypertrophy	① <i>Serratia</i>	(-) ② <i>Klebsiella</i> ③ <i>Klebsiella</i>	250	4	7	+	+	-	-

symptom		Urine findings						Sensitivity (disc)			Effect	Side effect
Residual urine		Turbidity		Red cell		White cell		KM	CER	ABPC		
Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post					
+	-	+	-	-	-	+	2 ~ 3	##	##	##	##	Gastro-intestinal disorder
+	-	+	-	+	-	+	3 ~ 4				##	-
-	-	+	-	+	-	+	-	##	##	##	##	-
+	-	+	-	+	-	+	-	##	##	##	##	-
-	-	+	-	-	-	+	-	##	##	##	##	Rash after 7th day
+	-	+	-	-	-	+	-	##	##	##	##	-
+	+	-	+	-	-	+	+				-	Gastro-intestinal disorder
+	-	+	-	-	-	+	-	##	##	##	##	-
+	±	+	-	+	-	+	-	##	##	##	##	-
+	+	+	-	+	+	+	-	##	##	##	+	-
+	-	+	-	-	-	+	-				##	Gastro-intestinal disorder
-	-	+	-	+	-	+	-				##	Gastro-intestinal disorder

treatment in complicated urinary infections

symptom		Urine findings						Sensitivity (disc)			Effect	Side effect
Residual urine		Turbidity		Red cell		White cell		KM	CER	ABPC		
Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post					
+	-	+	+	-	-	+	+				dis-continued	Rash
+	-	+	-	-	-	+	-	①- ②## ③- ④##	## ## ## ##	## ## ## -	+	Laryngeal pain
+	+	+	+	-	-	+	+				-	-
+	+	+	+	-	-	+	+	①- ②## ③-	- - -	- - -	-	Gastro-intestinal disorder

症を対象として二重盲検法により Pivampicillin, Ampicillin の臨床効果などを比較検討し、ほか12機関のデータを合わせて第21回化学療法学会総会シンポジウムにおいて発表した。Pivampicillin 123例, Ampicillin 121例につき各種の自・他覚症状、尿中細菌の消失などにつき検索した結果、Pivampicillin 1日 0.5g 日投与群と、Ampicillin 1日 1.0g 投与群との間に臨床効果上有意の差を認めなかった。

私達も腎能機正常な健康成人 3 例に食後 30 分後、Pivampicillin 250mg 経口投与し血中濃度、尿中排泄率を測定した。

血中濃度は内服後30分で平均 1.45mcg/ml, 1時間後に平均 2.46mcg/ml, 2時間後には 3.93mcg/ml に達しここにピークを認め、さらに4時間後には 3.0mcg/ml, また6時間後にも 0.55mcg/ml 認めている。私達は Ampicillin と Cross over していないため正確なことは述べることはできないが、従来の報告と比較してみると石山らは Ampicillin 250mg 内服時の血中濃度の平均値を 1時間 0.16mcg/ml, 2時間 1.61mcg/ml, 4時間 1.10

mcg/ml, 6時間 0.24mcg/ml, また 500mg 経口投与時で 1時間 1.23mcg/ml, 2時間 1.46mcg/ml, 4時間 0.43 mcg/ml, 6時間 0.09mcg/ml, また第10回化学療法学会総会シンポジウムで桑原らは Ampicillin 250mg 内服後のピークは2時間後にあり 1.7mcg/ml と報告しており、私達の Pivampicillin の血中濃度のピークは各氏の Ampicillin の血中濃度の報告の2倍以上認めている。

いっぽう尿中排泄率についても伊藤は Ampicillin 250 mg 投与後6時間までに21%の回収率と報告しているが、私達の Pivampicillin 250mg 投与後の尿中回収率は内服後3時間までに平均25.9%, また6時間までに53.21%, 12時間までに60.61%, 24時間までに60.7%で Ampicillin より尿中排泄率がよいようで、第21回日本化学療法学会シンポジウムで清水が報告している Cross over 例でも Pivampicillin の尿中排泄率は私達のデータとほぼ同じで、Ampicillin の約2~3倍の値を示していた。

このように血中濃度、尿中排泄ともに Ampicillin よりはるかによい点を考慮して最近の尿路感染症に対する私達の投与常用量 1.5~2.0g より減量して Pivampicillin

Table 4 Clinical results classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)
Simple urinary infections	22	16	4	2	90.9
Acute cystitis	20	14	4	2	90
Acute urethritis gonorrhoea	1	1			100
Acute pyelonephritis	1	1			100
Complicated urinary infection	3		1	2	33.3
Cystitis	3		1	2	33.3
Total	25	16	5	4	84.0

Table 5 Clinical results classified by pathogens

	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)	Change of organism	Eradication of organism	Rate of eradication (%)
<i>E. coli</i>	13	10	2	1	92.3	2	10	70.7
<i>Proteus mirabilis</i>	2		2		100	1	1	50
<i>Klebsiella</i>	1		1		100			
<i>Neisseria gono.</i>	1	1			100		1	100
<i>Serratia</i>	1			1	0	1		
<i>Staph. aureus</i>	2	2			100		2	100
N. D.	5	3		2	60	--	--	--
Total	25	16	5	4	84.0	4	14	70%

の1日投与量を1.0gにして臨床効果を検討してみた。

単純な尿路感染症22例について著効16例，有効4例，無効2例で有効率90.9%，また複雑な尿路感染症3例では著効なく，有効1例，無効2例，有効率33.3%で，計25例では有効率84%であった。

疾患別治療効果は Table 4 に示すとおり，合併症を伴わない急性膀胱炎の有効率は90%とすぐれた有効率を示している。また各1例ずつではあるが急性淋菌性尿道炎，急性腎盂腎炎に各々著効を示した。いっぽう宿主側の因子がその有効率に大きな影響を与える複雑な尿路感染症では，膀胱炎3例中有効例は1例で有効率33.3%と投与量を減量しても当科におけるほかの抗生剤とほぼ同じような有効率をうることができた。

起炎菌別治療効果は Table 5 のとおり，*E. coli* 13例で著効10例，有効2例，無効1例，有効率92.3%，また *Staph. aureus* では2例であるが2例とも著効であった。菌消失率の面からみてみると *E. coli* では70.7%で，その他，菌を検出した症例を入れて20例中菌消失は14例，菌残存2例，菌交代4例で消失率は70%と高率であった。

次に副作用については，軽度の胃腸障害を訴えたものが，6例，20.7%でやや多く感じられたが，いずれも服用を中止するほどではなかった。発疹は3例に認められたが，1例は投与前より GOT, GPT, ビリルビン値の上昇を認め，サルファ剤，ピリン系薬剤による発疹の既応のある症例であった。また，3例中中止した1例は服用2回目に生じた発疹であるが，他の2例は4日服用後および7日目に発現している。そのほか，喉頭部痛2例を認め，全副作用出現患者11例中1例だけ服用を中止している。

臨床検査は GOT, GPT を3例に，また Hb を1例に対し実施したが，いずれも異常を認めなかった。

結 語

1) 血中濃度

Pivampicillin 250mg 内服後の血中濃度のピークは2時間後にあり平均 3.93mcg/ml を示し，6時間後にも0.55mcg/ml 認めた。

2) 尿中排泄率

血中濃度測定と同症例で24時間までに平均60.7%の尿中回収率をえた。

3) 臨床使用成績

単純な尿路感染症22例，複雑な尿路感染症3例の計25例中著効16例，有効5例，無効4例で有効率84%であった。

4) 副作用

臨床例26例，血中濃度測定例3例の計29例中軽度の胃腸障害6例，発疹3例，喉頭部痛2例を認めたが，投与を中止しなければならなかったのは発疹の1例であった。

参 考 文 献

- 1) 石山俊次，他：Aminobenzyl-penicillin (ピクシリン) の臨床研究。Chemotherapy 10 : 404~405, 1962
- 2) 桑原章吾；III) Aminobenzyl Penicillin について 1) 基礎 アミノベンジルペニシリンについての基礎的研究。ibid. 11 : 40~41, 1963
- 3) 伊藤一元；III) Aminobenzyl Penicillin について 8) 泌尿器科。ibid. 11 : 45~46, 1963
- 4) 第21回 日本化学療法学会シンポジウム “Pivampicillin” 抄録集 1973
- 5) 石神襄次，三田俊彦，他：Pivampicillin の二重盲検法による急性下部尿路感染症に対する臨床効果。Chemotherapy 21(8) : 645~653, 1974
- 6) DAEHNE, VON W.; W.O. GODTFREDSSEN, K. ROHOLT & L. TYBRING: Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. Antimicrob. Agents & Chemother. : 431~437, 1970
- 7) JORDAN, M.C.; J. B. DE MAINE & W.M.M. KIRBY : Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. ibid. : 438~441, 1970
- 8) FOLTZ, F. L.; J. W. WEST, J. H. BRESLOW & H. WALLICK : Clinical pharmacology of pivampicillin. ibid. : 442~454, 1970
- 9) 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

CLINICAL STUDIES ON PIVAMPICILLIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

JŌJI ISHIGAMI, TOSHIHIKO MITA,
NOBUO KATAOKA and NOBORU ITŌ

Department of Urology, School of Medicine, Kobe University

1) Blood concentration

Pivampicillin in blood, after the oral administration of 250mg, reached an average peak 3.93mcg/ml after 2 hours, and the concentration was still 0.55mcg/ml after 6 hours.

2) Urinary excretion

In the same cases in which the blood concentration was measured, 60.7% of the dose was recovered on the average from 24-hour urine.

3) Clinical results

In 22 cases of simple urinary tract infection, and 3 cases of complicated urinary tract infection, totaling 25 cases, excellent effect was obtained in 16, good effect in 5, and no effect in 4, giving the effective of 84%.

4) Side effects

Among 29 cases including 3 cases with measurement of blood concentration, mild gastro-intestinal disorder was found in 6 cases, rash in 3 cases, and laryngeal pain in 2 cases. Administration was discontinued in only 1 case of eruption.