

Pivampicillin による尿路感染症の治療経験

熊 沢 浄 一 ・ 中 牟 田 誠 一 ・ 百 瀬 俊 郎

九州大学医学部泌尿器科 (主任: 百瀬俊郎教授)

原 三 信 ・ 原 孝 彦 ・ 南 里 和 成

三信会原病院泌尿器科

王 丸 鴻 一 ・ 日 高 正 昭

宮崎県立病院泌尿器科

永 芳 弘 之

新日鉄八幡病院泌尿器科

喜 田 浩 ・ 清 原 宏 彦

北九州市立小倉病院泌尿器科

Ampicillin が PC 誘導体として初めての広域性抗生物質として登場してすでに10年を過ぎた。

広域性であること、経口、注射投与、いずれでも可能なこと、血中濃度、尿中排泄率が高いこと、アレルギー性副作用を忘れてはならないが、その他の副作用がきわめて少ないことなどが Ampicillin の 特長であり、さらに数多くの薬品会社より市販されていることも関与して、我国における、その使用頻度は次第に高くなってきた。

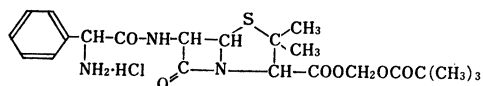
この Ampicillin の 吸収性を高める試みが、以前よりなされていたが、その一つとして Denmark の Leo 社より開発されたのが Pivampicillin である。

今回、三共株式会社を通じて我々も本剤の提供を受けたので尿路感染症に使用し、その臨床成績を検討したので報告する。

組 成

Pivampicillin は Ampicillin の pivaloyloxymethyl ester であり、Fig. 1 の ごと き 構造を有し化学名は Pivaloyloxymethyl D- α -aminobenzyl-penicillinate hydrochloride である。

Fig. 1 Structure of pivampicillin



本剤は消化管からの吸収がよく、従来の Ampicillin の 2~3 倍の血中濃度、各臓器内濃度、尿中排泄率がえられることが判明している¹⁾。1 カプセルの中には Pivampicillin 178mg、すなわち分子量比で無水 Ampicillin 125mg 相当が含まれている。

投与対象と投与方法

投与対象は九州大学泌尿器科を中心とする 5 機関の泌尿器科外来、入院患者で、尿路感染症と診断された 40 例である。

急性単純性膀胱炎には 1 回 1 カプセル 1 日 4 回 (合計 1 日 4 カプセル) 投与か、1 回 2 カプセル 1 日 4 回 (合計 1 日 8 カプセル) 投与のいずれかを、また、急性腎盂腎炎と複雑性尿路感染症には 1 回 2 カプセル 1 日 4 回 (合計 1 日 8 カプセル) 投与を行なった。

成 績

2 例は副作用高度のために他剤へ変更したので、検討対象例は 38 例となった。その効果は Table 1 に示しているが、年齢は 16 才より 71 才まで、投与日数は 3~14 日であり、男性 6 例、女性 32 例であった。

臨床効果の判定方法は、我々が従来より用いているもので行なった。すなわち、自覚症状が軽快し、尿所見が正常化し、尿中細菌が消失したものを著効、上記 1~2 条件を満足するものを有効、自覚症、尿所見、尿中細菌ともに無変化、または増悪傾向を示すものを無効と判定する方法を用いた。

このようにして判定した臨床効果を総括すると Table 2 のごとくであり、著効 27 例、有効 2 例、無効 9 例、有効率 76.3% であった。

単純性、複雑性にかけて有効率を検討すると、単純性は 26/27 (96.3%)、複雑性は 3/11 (27.2%) であった。

細菌学的な効果を検討すると Table 3 のごとく大腸菌は 23 株中 21 株が消失し、1 株が存続し、1 株が腸球菌

Table 1 Clinical use of pivampicillin in urinary tract infection

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Basic Disease	Daily dose (cap)	Duration (days)	Causal organism	Sensitivity(disc)		View of urine	Symptom	Side effect	Effect
									ABPC	CER CBPC				
1	Y. O	♀	20	Acute cystitis		4	7	<i>E. coli</i> →(-)	#	#	#	→	-	Excellent
2	O. O	♀	43	Acute cystitis		8	7	<i>E. coli</i> →(-)	#	#	#	→	Anorexia	Excellent
3	K. O	♂	16	Acute cystitis		8	7	<i>E. coli</i> →(-)	-	#	#	→	-	Excellent
4	K. O	♀	17	Acute cystitis		8	7	<i>E. coli</i> →(-)	#	#	#	→	-	Excellent
5	I. O	♀	28	Acute cystitis		8	7	<i>E. coli</i> →(-)	#	#	#	→	-	Excellent
6	T. O	♀	30	Acute cystitis		8	7	<i>E. coli</i> →(-)	#	#	#	→	-	Excellent
7	I. O	♀	46	Acute cystitis		4	3	<i>E. coli</i> →(-)	#	#	#	→	-	Excellent
8	N. O	♀	33	Acute cystitis		4	4	<i>Staphylococcus</i> →(-)	#	#	#	→	-	Excellent
9	K. O	♀	19	Acute cystitis		4	7	<i>E. coli</i> →(-)	+	#	#	→	-	Excellent
10	S. O	♀	50	Acute cystitis		4	7	<i>E. coli</i> →(-)	+	#	#	→	-	Excellent
11	H. O	♀	45	Acute cystitis		4	7	<i>E. coli</i> →(-)	#	#	#	→	-	Excellent
12	O. O	♀	38	Acute cystitis		4	7	Gram-negative rod→(-)	#	#	#	→	-	Excellent
13	K. O	♀	45	Acute cystitis		4	7	Gram-negative rod→(-)	+	#	#	→	-	Excellent
14	Y. O	♀	35	Acute cystitis		4	7	<i>E. coli</i> →(-)	+	#	#	→	-	Excellent
15	K. O	♀	26	Acute cystitis		4	7	<i>E. coli</i> →(-)	+	+	+	→	-	Excellent
16	T. O	♀	59	Acute cystitis		4	7	<i>E. coli</i> →(-)	#	#	#	→	Anorexia	Excellent
17	U. O	♀	47	Acute cystitis		4	7	<i>E. coli</i> →(-)	#	#	#	→	Pyrosis	Excellent
18	O. O	♀	30	Acute cystitis		4	7	<i>E. coli</i> →(-)	+	+	+	→	-	Excellent
19	K. O	♀	29	Acute cystitis		4	7	Gram-negative rod→(-)	+	#	#	→	-	Excellent
20	Y. O	♀	25	Acute cystitis		4	7	<i>E. coli</i> →(-)	+	#	#	→	-	Excellent
21	N. O	♀	43	Acute cystitis		8	4	Gram-negative rod→(-)				→	-	Excellent

Table 1 (continued)

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Basic Disease	Daily dose (cap)	Duration (days)	Causal organism	Sensitivity		View of urine	Symptom	Side effect	Effect
									ABPC	CER CBPC				
22	F. O	♀	30	Acute cystitis		8	4	Gram-negative rod→(-)			#→-	#→-	-	Excellent
23	T. O	♀	34	Acute cystitis		8	4	Gram-negative rod→(-)			#→-	#→-	Anorexia	Excellent
24	S. O	♀	42	Acute cystitis		8	4	Gram-negative rod→(-)			+→-	+→-	Anorexia	Excellent
25	I. O	♂	71	Chronic cystitis	hypertrophy of the prostatic gland	8	7	<i>E. coli</i> → <i>E. coli</i>	# # #	#	+→+	#→+	-	Poor
26	T. O	♂	45	Chronic cystitis	hypertrophy of the prostatic gland	8	10	<i>Klebsiella</i> → <i>Klebsiella</i>	+ - +	+	+→+	+→+	-	Poor
27	O. O	♀	52	Chronic cystitis	bladder neurosis	8	11	<i>E. coli</i> → <i>Enterobacter</i>	# # #	#	#→+	#→+	-	Poor
28	M. O	♀	23	Acute cystitis		8	5	<i>E. coli</i> →(-)	# # #	#	#→-	#→-	-	Excellent
29	N. O	♀	20	Acute cystitis		8	7	<i>E. coli</i> →(-)	# + #	#	#→-	+→-	-	Excellent
30	O. O	♂	43	Acute cystitis		8	7	<i>Pseudomonas</i> → <i>Pseudomonas</i>	- - +	+	+→+	+→+	-	Poor
31	K. O	♂	23	Chronic pyelonephritis	left kidney stone	8	7	<i>E. coli</i> →(-)	# # #	#	#→+	+→+	-	Good
32	Y. O	♀	48	Chronic pyelonephritis	both sides kidneystone	8	7	<i>Klebsiella</i> → <i>Klebsiella</i>	- - -	-	#→#	+→+	-	Poor
33	I. O	♀	54	Chronic pyelonephritis	uretero-vaginal fistula	8	7	<i>Enterobacter</i> → <i>Enterobacter</i>	- - -	-	+→+	+→+	-	Poor
34	N. O	♀	21	Chronic pyelonephritis	left hydronephrosis	8	7	<i>E. coli</i> →(-)	# # #	#	+→-	+→-	-	Excellent
35	M. O	♂	41	Chronic pyelonephritis	right ureteral stone	8	10	<i>E. coli</i> →(-)	# # #	#	#→+	#→#	-	Good
36	R. O	♀	37	Chronic pyelonephritis	right nephrosclerosis	8	14	<i>Klebsiella</i> → <i>Klebsiella</i>	- - -	-	+→+	+→+	Nausea	Poor
37	M. O	♀	56	Chronic pyelonephritis	left uretero skin fistula	8	7	<i>Proteus</i> → <i>Proteus</i>	- - -	-	+→+	+→+	-	Poor
38	H. O	♂	61	Chronic pyelonephritis	right kidneystone	8	14	<i>Alcaligenes fecalis</i> → <i>Enterobacter</i>	# - +	+	+→+	+→+	-	Poor

ABPC: Ampicillin, CER: Cephaloridine, CBPC: Carbenicillin

Table 2 Clinical results as classified by diagnosis

		Excell-ent	Good	Poor	Total
Simple urinary infection	Acute cystitis	24			24
	Acute pyelonephritis	2		1	3
Complicated urinary infection	Cystitis			3	3
	Pyelonephritis	1	2	5	8
Total		27	2	9	38

Table 3 Bacteriological results

	Persisted	Coloniza-tion	Disap-peared
<i>E. coli</i>	1	1	21
<i>Klebsiella</i>	3		
<i>Enterobacter</i>	1		
<i>Proteus</i>	1		
<i>Pseudomonas</i>	1		
<i>Alcaligenes fecalis</i>		1	
not-identified gram-negative rod			7
<i>Staphylococcus</i>			1
Total	7	2	29

に菌交代現象を起こしていた。クレブシエラ3株、エンテロバクター1株、変形菌1株、緑膿菌1株はすべて存続しており、アルカリ糞便菌1株は腸球菌へ菌交代現象を起こしていた。ブドウ球菌1株と未同定グラム陰性桿菌7株はすべて消失しており、細菌学的治癒率は29/38(76.3%)となる。

考 案

Ampicillinの有効性は尿路感染症の領域でも広く認められており、今後、なお一層普及されるものと思われる。このような折に本剤が登場してきた訳であるが、本剤の特長の第一は、従来のAmpicillinよりも経口投与できわめて速やかに吸収され、高い血中濃度を呈することであろう。

常識的には、血中濃度が高くなれば高くなるほど、臨床効果もよくなると考えられる。しかし、疾患によっては、それほど高い血中濃度を必要としないものもありうる。例えば、尿流通過障害のない急性単純性膀胱炎などは、従来のAmpicillinでも、よく奏効するので、それほど高い血中濃度は必要でない。

観点をかえて、従来のAmpicillinの投与量よりも少

Table 4 Correlation between clinical results and sensitivity

		No. of cases	Clinical result		
			Excell-ent	Good	Poor
Sensiti-vity	≡~≡	20	15	2	3
	+~-	14	8		6

Table 5 Correlation between clinical results and sensitivity of complicated urinary infection

		No. of cases	Clinical result		
			Excell-ent	Good	Poor
Sensiti-vity	≡~≡	8	3	2	3
	+~-	6			6

ない量で、しかも同程度の血中濃度をえられる薬剤として考えてみてはいかがであろうか。このような考え方にたち、我々は分子量換算で従来のAmpicillin 1日慣用投与量1gの半分である本剤の4カプセル投与を、急性単純性膀胱炎24例のうち15例に試みてみた。結果は全例著効であったので、急性単純性膀胱炎に関しては、1日4カプセル投与で十分と考える。

複雑性のものは有効率は低いが、これらは以前に多くの抗菌剤を使用していた難治性の症例である。Ampicillinに耐性である菌種による感染が多いことを考えると妥当な成績であろう。

薬剤感受性は3濃度ディスク法(栄研)により施行したが、Ampicillin(ABPC)、Cephaloridine(CER)、Carbenicillin(CBPC)の成績をTable 1に示した。大腸菌以外にはAmpicillinは、すぐれた感受性は示しておらず、Cephaloridine、Carbenicillinもほぼ同様な成績であった。

臨床効果と感受性検査成績とを比較してみると、Table 4のごとくであり、感受性のないものでも著効例がかなり認められている。しかし、これを複雑性尿路感染症のみに限るとTable 5のごとく、感受性のないものは全て無効であるばかりでなく、感受性のあるものにも無効例が3/8(37.5%)認められた。

複雑性の症例には感受性のある薬剤を投与しても臨床効果は、あまり期待できないとされているが²⁾、血中濃度をある程度上昇させても、その傾向を変えることはできないと考えられる結果である。

細菌学的検査では大腸菌がもっとも多かったが、そのほとんどが本剤投与により消失している。1例のみが存続していたが、これは症例25の前立腺肥大症を有する慢

性膀胱炎症例である。

感受性検査では Ampicillin に高度感受性であったにもかかわらず、本剤8カプセル7日間投与でも大腸菌は消失していなかった。本症例は前立腺摘出術を行なう予定であったので、手術時に無菌状態にすることを目的として本剤を投与したのであるが、その目的は達しえられなかった。我々は複雑性症例の永久的な無菌化は無理であっても、その合併症除去術施行時を無菌化することは可能と考え、術前に抗菌剤投与を積極的に施行している。したがって症例31, 34, 35は、その目的を達しえていると考えられる。

最後に副作用であるが、胃腸障害がかなり多く認められた。脱落例2例も本剤投与により悪心をきたしたために、投与を1日で中止した1日8カプセル投与の急性単純性膀胱炎症例である。胃腸障害は、この脱落例2例を加え8/40(20%)に認められたこととなる。

本剤は経口投与で高い血中濃度に達するのが特長であるが、胃腸障害を伴っては、その価値は半減する。4カプセル投与では2/15(13.3%)、8カプセル投与では6/25(24.0%)の胃腸障害発現率であった。急性単純性膀胱炎は、この胃腸障害発現率から考えても1日4カプセル投与の方がよいと考えられる。

胃腸障害以外には全例に重篤な副作用は認めなかった。なお、臨床機能検査のうち、蛋白尿のみ測定した19例では異常値を認めなかった。

投与に際してはペニシリンアレルギーの有無の病歴の問診を行っており、疑わしいものは投与対象より除外している。

ま と め

1. 九州大学泌尿器科を中心とした関係5病院泌尿器科外来、入院患者のうち尿路感染症を有する40例に Pivampicillin の経口投与を行なった。

2例が脱落したので検討対象は38例となった。

2. 急性単純性膀胱炎24例は1日4カプセル投与15例と1日8カプセル投与9例の2群に分けたが、急性単純性腎盂腎炎と複雑性尿路感染症は1日8カプセル投与群のみとした。

3. 著効27例、有効2例、無効9例で有効率は76.3%であった。

4. 急性単純性膀胱炎24例は全例著効であり、急性単純性腎盂腎炎3例は著効2例、無効1例、複雑性尿路感染症11例は著効1例、有効2例、無効8例で有効率は27.2%であった。

5. 脱落例を含め胃腸障害を8/40(20%)に認めた。1日4カプセル投与群では、2/15(13.3%)、1日8カプセル投与群では6/25(24.0%)の発現率であった。その他、重篤な副作用は認めなかった。

6. 有効率、胃腸障害発現率よりみて、急性単純性膀胱炎には1日4カプセル投与が妥当と考えられる。

参 考 文 献

- 1) 第21回日本化学療法学会総会シンポジウム Ampicillin 類似新抗生物質——血中濃度上昇の有意性。札幌, 1973.
- 2) 百瀬俊郎, 熊沢浄一: 尿路感染症の臨床(II版). 金原出版, 東京, 1971

CLINICAL EFFECTIVENESS OF PIVAMPICILLIN
(PIVALOYLOXYMETHYL D- α -AMINOBENZYL
PENICILLINATE HYDROCHLORIDE)
ON URINARY TRACT INFECTIONS

JYŌICHI KUMAZAWA, SEIICHI NAKAMUTA and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

SANSHIN HARA, TAKAHIKO HARA and KAZUSHIGE NANRI

Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

KOICHI OMARU and MASAOKI HIDAKA

Department of Urology, Miyazaki Prefectural Hospital

HIROYUKI NAGAYOSHI

Department of Urology, Shinnihonseitetsu Yahata Hospital

HIROSHI KIDA and HIROHIKO KIYOHARA

Department of Urology, Kitakyushu-shiritsu Kokura Hospital

Thirty-eight patients with urinary tract infection were treated with pivampicillin at the department of urology, Kyushu University, and other 4 hospitals.

Satisfactory results were obtained in 96.3% of 27 non-specific acute urinary tract infection cases, whereas 27.2% of 11 complicated cases.

Satisfactory result was obtained thus in 76.3% in total.

No serious side effects were noted except for 20.0% of all cases with gastro-intestinal disorders.