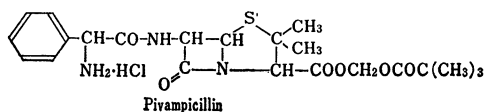


産婦人科領域における Pivampicillin の臨床的検討

古谷 博・松田 静治・柏倉 高・森 操 七郎

順天堂大学医学部産婦人科学教室

Pivampicillin は合成 Penicillin である Ampicillin の新しい誘導体として1969年デンマークの Leo 社で開発された Pivaloyloxymethyl ester で、下記の構造式を有している。



本剤はきわめて安定な物質で経口投与により生体内で速やかに分解され Ampicillin となり、抗菌作用を発揮するといわれ、Ampicillin への加水分解は nonspecific esterase の作用によるものである。さらに本剤の特長の一つに、消化管からの吸収が良好なことがあげられ、Ampicillin の数倍の血中濃度がえられ、各臓器へも高濃度に移行することが指摘されている。今回、我々は三共株式会社より本剤の提供を受け、各種分離菌に対する感受性試験、投与後の血中濃度、臍帯血、母乳移行などの基礎実験を行なうほか、産婦人科領域における臨床応用を試みる機会をえたので、以下報告する。

基礎実験

1. 分離菌に対する感受性分布

産婦人科領域の各種感染症よりの材料すなわち子宮、

膈および尿路、その他、化膿巣から分離した *E. coli* 22株、*Proteus* 群3株、*Streptococcus fecalis* 5株ならびに主として化膿巣より分離した *Staphylococcus aureus* 25株について、Pivampicillin の抗菌力試験を寒天平板希釈法により実施し、MICを測定し、Ampicillin (ABPC) との比較を行なった。なお、測定法は日本化学療法学会の定める方法に準拠した。

i) グラム陰性桿菌

E. coli 22株における Pivampicillin の MIC は 3.12 ~ >100mcg/ml に分布し、感受性のピークは 6.25mcg/ml に認められ、ABPC とほぼ同様の分布を示している (Table 1)。

Fig 1 は *E. coli* における本剤と ABPC との感受性相関を示したものである。*Proteus* 群の MIC は *Proteus vulgaris* 2株では、それぞれ 6.25mcg/ml、>100mcg/ml であり、*Proteus mirabilis* 1株では 3.12mcg/ml の結果がえられ、これらの値は ABPC とほぼ同様であった。

ii) グラム陽性球菌

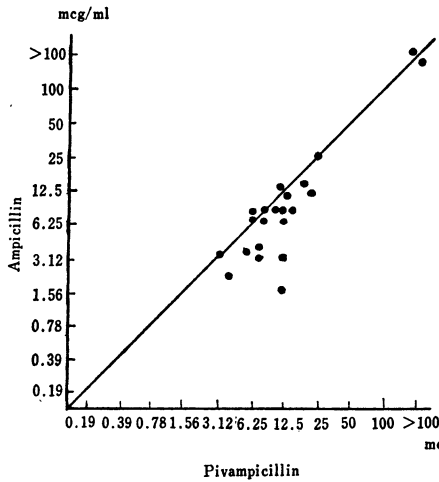
Staphylococcus 25株における Pivampicillin の MIC は 0.39 ~ >100mcg/ml の間に分布し、3.12 ~ 12.5mcg/ml の MIC を有するものが過半数を占め、そのほか *Streptococcus fecalis* 5株の MIC は 1.56 ~ 3.12mcg/

Table 1 Susceptibility of clinical isolated strains

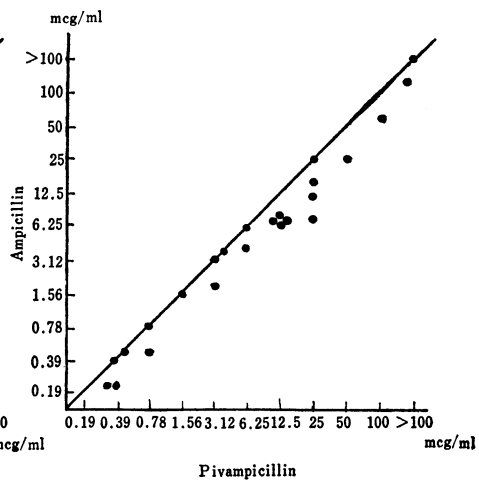
Organism	Drug	MIC No of strain	MIC (mcg/ml)									
			0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
<i>E. coli</i>	Pivampicillin	22					1	9	7	3		2
	Ampicillin					1	5	9	4	1		2
<i>Proteus</i> group	Pivampicillin	3					1	1				1
	Ampicillin					1	1					1
<i>Staph. aureus</i>	Pivampicillin	25		4	2	1	3	2	5	4	1	3
	Ampicillin		2	3	1	2	3	7	2	2	1	2
<i>Strept. fecalis</i>	Pivampicillin	5				2	3					
	Ampicillin					5						

(mcg/ml)

Fig. 1 Cross-resistance of pivampicillin and ampicillin
E. coli (22 str.)



Staph. aureus (25 str.)



mlで、両菌種とも ABPC と類似した発育阻止濃度がえられている (Table 1)。Fig 1 の *Staphylococcus aureus* における相関図では、ABPC との間に交叉耐性が認められる。

2. 血中濃度

健康婦人 4 例に早朝空腹時に Pivampicillin 250mg および 500mg を 1 回経口投与し、1, 2, 4 および 6 時間後に採血し、*Streptococcus hemolyticus*-8 株を検定菌とする鳥居の重層法、Buffer 希釈 (pH 7.0) により血中濃度を測定した。成績は Fig. 2 の通りで、本剤の吸収は 250mg 投与群 (2 例) で平均値は 1 時間 4.2mcg/ml, 2 時間 4.1mcg/ml, その後は漸減し 4 時間値 1.3mcg/ml 6 時間値 0.5mcg/ml である。一方、500mg 投与群 (2 例) でも平均値をみると 1 時間 8.0mcg/ml, 2 時間 5.5 mcg/ml, 4 時間 2.1 mcg/ml, 6 時間 0.7 mcg/ml の値がえられた、両群の血中濃度のピークは、いずれも 1 時間に認められた (Fig. 2)。

3. 臍帯血, 羊水移行

Pivampicillin の臍帯血, 羊水への移行も観察するための 4 例の産婦に分娩前 1 回 500mg を経口投与し、胎児娩出時の臍帯血, 羊水, 母体血を採取し、上記測定法により移行濃度を検討した。材料採取までの時間は投与後 1 時間 40 分, 2 時間, 2 時間 10 分, 3 時間 45 分である。臍帯血中へは母体血中のほぼ $1/3 \sim 1/4$ の濃度移行を示す成績がえられ、2 時間 10 分の採取例における臍帯血濃度が 1.8mcg/ml と最も高い。羊水中濃度を 2 時間と 3 時間 45 分の例で測定し 0.4~1.2 mcg/ml の濃度移行を認め、時間の経過とともに臍帯血中より高くなる傾向がうかがわれた (Fig. 3)。

Fig. 2 Blood level of pivampicillin

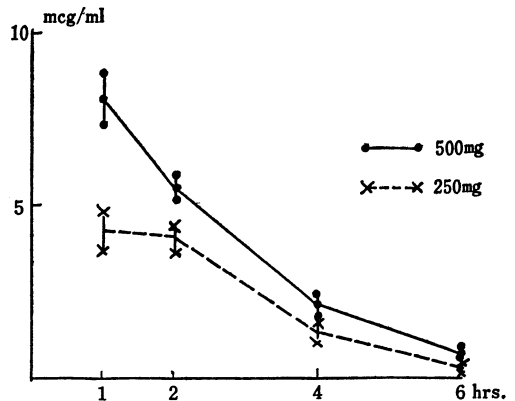


Fig 3 Concentration of pivampicillin in maternal blood, umbilical blood and amniotic fluid.

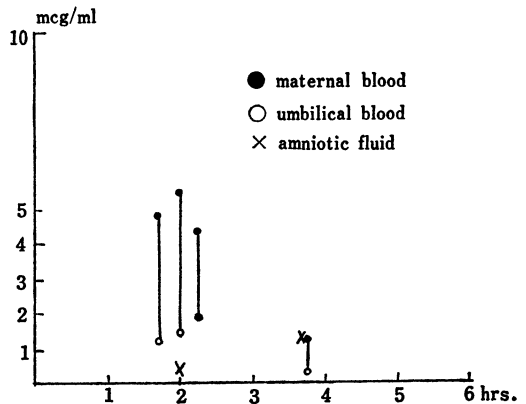


Table 2 Concentration of pivampicillin in maternal milk

	Case No.	hrs.		
		1	2	6
Pivampicillin 500mg	1	trace	trace	trace
	2	0	trace	0
	3	0	trace	trace

4. 乳汁内移行

正常褥婦の3例に500mgを1回経口投与し、1、2および6時間後の乳汁内濃度を測定した。本剤の成績は一般に他の合成PCに同じく移行が悪く、せいぜい痕跡程度の濃度を認めるにすぎない (Table 2)。

臨床実験

Pivampicillinを産婦人科領域の臨床応用として骨盤内感染症、産褥乳腺炎および尿路感染症など計14例に使用

Table 3 Clinical results of pivampicillin (1)

No.	Name	Age	Diagnosis	Causal organism	Dose			Note (Clinical response)	Effect	Side effect
					Daily (g)	Days	Total (g)			
1	M. M.	29	Lochiometra	<i>E. coli</i> <i>Peptostreptococcus</i>	1.0	4	4.0	Pyrexia→ Stinking lochia (+)→ Tenderness in uterus→	+	-
2	T. T.	38	Pyosalpinx	<i>Peptococcus</i>	1.0	5	5.0	Pyrexia→ no change, Pain in lower abdomen, gooseegg-sized phyma in right adnexa, Tenderness → no change	-	-
3	H. N.	28	Adnexitis endometritis		1.0	6	6.0	Pyrexia→ Pain in low abdomen→ Tenderness in uterus, Teder- resistance in left adnxa→	+	-
4	T. I.	42	Barthelin gland abscess	<i>E. coli</i> <i>Peptococcus</i>	1.0	4	4.0	Pain in vulva, Pain due to the thumb's head sized phyma in right Bartholin gland Tenderness; strong→ (small dissection)	+	-
5	K. Y.	27	Puerperal breast abscess	<i>Staph. aureus</i>	1.0	3	3.0	Pyrexia→ gooseegg-sized induration in right mamma, Redness→ Abscess formation	-	-
6	T. K.	32	Puerperal mastitis		1.0	4	4.0	Hen's egg sized redness in right mamma, swelling→ improve disappear	+	-

Table 4 Clinical results of pivampicillin (2)

No.	Name	Age	Diagnosis	Causal organism	Dose			Effect	Side effect
					Daily (g)	Days	Total (g)		
1	E. T.	29	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1.0	5	5.0	+	-
2	T. G.	31	" (after operation of ovarian tumor)	<i>E. coli</i>	1.0	4	4.0	+	-
3	M. S.	41	" (after operation of cervical carcinoma)	" (large number), <i>Proteus mirabilis</i> (small number)	1.0	3	3.0	-	-
4	S. S.	35	Cystitis	<i>E. coli</i>	1.0	4	4.0	+	-
5	M. N.	24	" (puerperium)	<i>E. coli</i>	1.0	4	4.0	+	Loose stool
6	K. O.	34	"	<i>Strept.</i> (large number) <i>E. coli</i> (small number)	1.0	4	4.0	+	Nausea, Anorexia
7	S. F.	43	"	<i>E. coli</i>	1.0	4	4.0	+	-
8	H. K.	22	" (pregnancy 3 months)	<i>E. coli</i>	1.0	4	4.0	+	-

した。投与方法は1日量 1.0g を 250mg (1カプセル 125mg 含有)宛4回 (毎食後および就寝前)に分け経口投与を行なった (Table 3, Table 4 参照)。

1. 骨盤内感染症

産褥悪露滞留, 卵管溜膿腫, 子宮附属器炎の3例に本剤を1日 1.0g, 4~6日間投与した結果, 2例有効, 無効1例 (卵管溜膿腫)の成績をえた。本症の効果判定基準は本剤投与により主要自他覚所見が3日以内に改善し, その後治癒した場合を有効と判定したものである。

症例 1: 分娩遷延せる骨盤位分娩後の産褥悪露滞留例で37.5℃~38.0℃の発熱を訴え, 子宮収縮不良, 体部圧痛, 悪露に軽度悪臭がみられた。3日目の培養で子宮内より *E. coli* と *Pepto-Streptococcus* が検出された。本剤投与後2日目に解熱し, 局所所見も軽快した。分離 *E. coli* の MIC は 6.25mcg/ml である。

症例 2: 人工妊娠中絶後, 発熱と下腹痛がつづき, 当科に入院した。初診時, 発熱, 下腹痛とともに右子宮付属器部に鷲卵大の圧痛ある腫瘤を触知し, ダグラス窩穿刺で膿汁を吸引した (膿汁内より *Peptococcus* 証明)。直ちに本剤による治療を開始したが, 発熱依然としてつづき, 局所所見も漸次増大する傾向がみられたので本剤無効と判定し, 5日後他剤に変更し, 後日手術を施行した。術後診断は右卵管溜膿腫である。分離菌である *Peptococcus* は, SM, KM 耐性以外 PCG, ABPC, CER, TC, CP, および EM に高度感受性株である。

症例 3: 38℃台の発熱, 下腹痛および子宮体部, 左子宮付属器の圧痛抵抗を主要所見として入院, 本剤1日 1.0gの投与で3日後より解熱傾向を示し, 局所所見も軽快し始め, 5日後には子宮体部, 付属器の圧痛は消失した。

2. 産褥乳腺炎ほか

2例の産褥乳腺炎に1日 1.0g 本剤を使用した。膿瘍形成に至らぬ急性乳腺炎には本剤は有効であったが, *Staphylococcus* による産褥乳腺膿瘍 (症例5)の症例は鷲卵大の右乳房の発赤, 腫脹が漸次増強したため無効と判定し切開した。なお分離 *Staphylococcus aureus* の MIC は 25mcg/ml であった。症例4の拇指頭大の腫瘤, 圧痛を有する右バルトリン腺膿瘍は小切開を併用して有効であった。分離菌である *E. coli* と *Peptococcus* の感受性成績は *E. coli* では SM, CP, TC に耐性で本剤の MIC は 12.5mcg/ml, *Peptococcus* は前記症例と同じく SM, KM 以外の抗生物質に感受性であった (Table 3)。

3. 尿路感染症

Pivampicillin を尿路感染症8例に使用した。対象は外来の急性膀胱炎および入院中の術後を含む腎盂腎炎, 膀胱炎である。投与日数は1日 1.0g, 3~5日間で4日の

投与が多く, 総量は 3.0~5.0g である。起因菌の内訳は *E. coli* 単独6例, *E. coli*+*Proteus* および *E. coli*+*Streptococcus fecalis* 各1例であった。臨床効果の判定は自覚症状の改善, 尿中細菌の消失, 尿沈渣所見より下した。成績は有効7例, 無効1例の結果をえた (Table 4)。

症例 1: 発熱, 腰痛を伴う腎盂腎炎で本剤投与前, CP による治療 (某医) の無効例で, 入院後本剤による治療を開始4日後解熱, 起因大腸菌 (SM, TC, CP 耐性, 本剤の MIC 6.25mcg/ml) は同日の尿培養で検出されず, 尿沈渣所見の改善も速やかであった。

症例 2: 卵巣腫瘍摘出後の腎盂腎炎で発熱, 腰痛, 膀胱症状があり, 本剤投与後2日目で解熱し, 3日後の尿培養では起因菌の *E. coli* (SM, CP, TC 耐性, 本剤の MIC 6.25 mcg/ml) は検出されず, 自・他覚所見も4日後には消失した。

症例 3: 子宮頸癌II期にて広汎子宮全摘術を施行, 術後2週目に腎盂腎炎を発症した症例で, 本剤を3日間投与したが発熱や尿所見に効果が認められず, 尿培養陽性で, かつ Disc による *E. coli* の感受性試験で ABPC, CBPC, TC, CP, SM に感受性がみられず, 他剤に変更した。起因 *E. coli* に対する Pivampicillin の MIC は 50mcg/ml, ABPC の MIC は 25mcg/ml であった。また *Proteus mirabilis* の MIC は治療後の分離菌の測定で 3.12mcg/ml であったが終始菌消失は認められなかった。

症例 4~症例 8: いずれも膀胱炎で, 本剤を1日, 1.0g, 4日間投与し全例有効で, 投与3~4日後の尿細菌培養は陰性であった。このうち症例9の *Streptococcus fecalis* の検出例において本菌に対する Pivampicillin の MIC は 3.12mcg/ml であった。

4. 臨床成績のまとめ

以上を総括すると骨盤内感染症, 産褥乳腺炎, バルトリン腺膿瘍および尿路感染症計14例に対する本剤の有効率は 78.6% (14例中11例有効) である。

5. 副作用

経口投与による副作用として軟便, 悪心を訴えるものが2例認められた他は特記すべきものはない。また6例で投与前後の肝機能 (SGOT, SGPT 他), 腎機能 (BUN, 尿蛋白を検討したが, 特に異常所見を認めなかった。

む す び

我々は Pivampicillin について産婦人科領域での基礎的, 臨床的検討を試み次の知見をえた。

1) 臨床分離株に対する Pivampicillin の感受性態度は ABPC とほぼ同程度の抗菌力を有することを認め, *E. coli* を例にとると MIC 6.25mcg/ml に感受性の比

ークがみられた。

2) 本剤の吸収は良好で投与1時間後に血中濃度のピークがえられ、臍帯血中へは母体血の1/3~1/4程度の濃度移行が認められるほか、羊水中への移行も証明できた。乳汁内移行については、他の合成PCと同様に一般に低い。

3) 臨床応用として骨盤内感染症、産褥乳腺炎、尿路感染症など計14例に使用し、78.6% (14例中11例有効) の有効率を収めた。

文 献

- 1) JORDAN, M. C.; J. B. DE MAINE & W. M. M. KIRBY : Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* : 438-441, 1970
- 2) DAEHNE, VON W.; E. FREDERIKSEN, E. GUNDERSEN, F. LUND, P. MRCH, H. J. PETERSEN, K. ROHOLT, L. TYBRING & W. O. GODTFRESEN : Acyloxymethyl esters of ampicillin. *J. Med. Chem.* 13: 607-612, 1970
- 3) DAEHNE, VON W.; W. O. GODTFRESEN, K. ROHOLT & L. TYBBING : Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* : 431-437, 1970
- 4) FOLTZ, E. L.; J. W. WEST, I. H. BRESLOW & H. WALLICK : Clinical pharmacology of pivampicillin. *ibid.* : 442-454, 1970

CLINICAL STUDIES ON PIVAMPICILLIN IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

HIROSHI FURUYA, SEIJI MATSUDA, TAKASHI KASHIWAKURA and SOSHICHIRO MORI

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University, School of Medicine

Laboratory and clinical investigation on pivampicillin, a new synthetic penicillin, were carried out in the field of obstetrics and gynecology.

1) The antibacterial activity of pivampicillin against clinical isolated strains was almost equivalent to that of ampicillin. For example, the MIC against *E. coli* showed the peak at 6.25mcg/ml.

2) This antibiotic was shown to be well absorbed from the gastrointestinal tract. The blood level of the activity reached the maximum at 1 hour after oral administration. The level of the activity in umbilical blood was 1/3 to 1/4 of that in maternal blood. The transfer into amniotic fluid was clearly recognized, while the excretion into milk was hardly recognized as that of the other synthetic penicillins.

3) In clinical practice, the efficacy rate was 78.6% in 14 patients of pelvic infections, puerperal mastitis and urinary tract infections.