

産婦人科領域における Pivampicillin の研究

張 南 薫・深 田 守 克・吉 江 正 巳
 蔵 方 宏 昌・佐 藤 勲・藤 山 武 久

昭和大学医学部産婦人科学教室（主任：中山徹也教授）

ま え が き

Pivampicillin は 1969年 Denmark Leo 社において開発された Ampicillin の pivaloyloxymethyl ester である。

本剤は、そのものには抗菌力はないが、生体内で分解されて、Ampicillin となり抗菌力を発揮するもので、その特長としては、消化管からの吸収が良好で、従来の Ampicillin よりも高い血中および臓器内濃度がえられる点である。

われわれは、産婦人科領域において、本剤につき、検討を加えたので報告する。

実 験 方 法

体液中濃度測定は *Bacillus subtilis* を検定菌とする寒天平板 Disc 法により測定した。標準液は pH 7.2 の磷酸緩衝液を使用した。

臨床治験は、昭和大学病院産婦人科および関連病院の感染症患者を対象とした。

血 中 濃 度

Pivampicillin 250mg 経口投与後の血中濃度を Cross

over 法により成人4名を対象として、空腹時投与し、Ampicillin 250 mg と比較測定した。

Table 1 に示すごとく、Pivampicillin の血中濃度は全般に Ampicillin よりも高く、吸収が速く、持続も長いことが判明した。その平均血中濃度の消長を図示したのが Fig. 1 で、Pivampicillin は30分で 4.55 mcg/ml に達し、1時間で、ピーク値 5.725 mcg/ml に達する。その Half-life はほぼ3時間10分である。4時間値は Pivampicillin 1.3225 mcg/ml, Ampicillin 0.69 mcg/ml で、6時間になると両者ともほぼ消失する。

尿 中 排 泄

血中濃度と同時に比較測定した尿中排泄量は Table 2 に示す通りである。血中濃度の消長と一致して、Pivampicillin の尿中排泄が速く、排泄率も高い。平均尿中排泄率は、Pivampicillin 60.43%, Ampicillin 37.55% である。その尿中排泄の時間的推移を図示したのが Fig. 2 である。図にみるごとく、2時間おきに採尿測定すると、各時間内の排泄率はほぼ同率であるが、同時間帯内でも、Pivampicillin の排泄率が高いことがみい出される。

Table 1 Comparison of serum levels of pivampicillin and ampicillin

Dose (mg)	Levels in serum (mcg/ml)					
	30 min.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	8 hrs.
Pivampicillin 250mg	6.6	7.4	4.4	0.86	0	0
	4.1	4.9	4.5	1.35	0	0
	2.1	5.8	4.5	0.98	0	0
	5.4	5.8	4.5	2.1	0	0
Average	4.55	5.725	4.475	1.3225	0	0
ABPC 250mg	0	0	2.5	0.44	0	0
	0	0	0.64	0.32	0	0
	0.58	5.2	7.8	1.45	0	0
	0.2	1.65	3.6	0.56	0	0
Average	0.195	1.7125	3.38	0.69	0	0

臨床成績

臨床治験例15例のうちわけは、Table 3 に示すごとく膀胱炎13例、淋疾1例、乳腺炎1例である。

これらの症例から、*E. coli* 9株、*Staphylococcus aureus* 3株、*Klebsiella* 1株、*Enterococcus* 1株、*Neisseria gonorrhoea* 1株、計15株を分離した。これらの菌の感受性は、*Klebsiella* 1株と *E. coli* 2株が耐性であるほ

Fig. 1 Comparison of average serum levels of pivampicillin and ampicillin

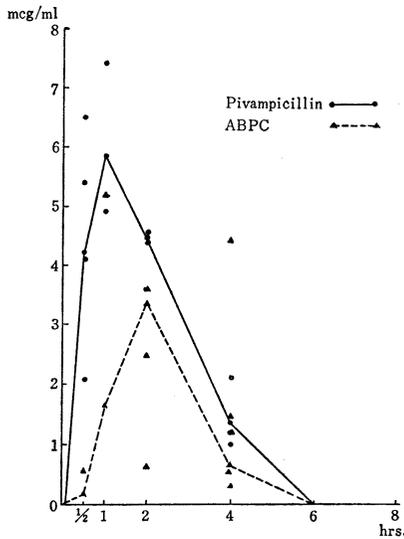


Fig. 2 Comparison of urinary recovery of pivampicillin and ampicillin Na

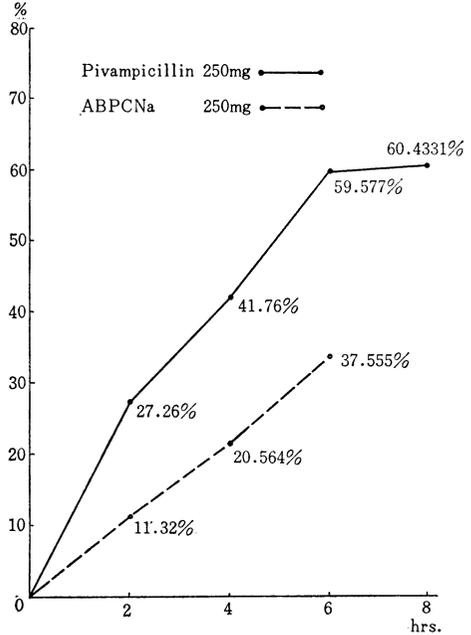


Table 2 Comparison of urinary excretion of pivampicillin and ampicillin ($\frac{\text{mcg}}{\text{ml}}$)

Dose (mg)	Body weight (kg)	0~2 hr.	2~4 hrs.	4~6 hrs.	6~8 hrs.	Total	Urinary recovery (%)
Pivampicillin 250 mg	58	$\frac{4600}{100}$	$\frac{22800}{120}$	$\frac{139200}{145}$	$\frac{1394}{170}$	$\frac{167994}{535}$	67.1976
	70	$\frac{65000}{65}$	$\frac{44000}{100}$	$\frac{5500}{110}$	$\frac{2800}{175}$	$\frac{117300}{450}$	46.92
	62	$\frac{115500}{70}$	$\frac{60000}{120}$	$\frac{13500}{100}$	$\frac{1302}{210}$	$\frac{190302}{500}$	76.1208
	92	$\frac{87500}{70}$	$\frac{18200}{70}$	$\frac{19975}{85}$	$\frac{3060}{120}$	$\frac{123735}{345}$	51.494
Average							60.4331
ABPC 250 mg	58	$\frac{54900}{180}$	$\frac{49850}{190}$	$\frac{53000}{100}$	-	$\frac{157750}{470}$	63.1
	70	$\frac{20400}{60}$	$\frac{20250}{150}$	$\frac{18125}{125}$	-	$\frac{58775}{335}$	23.51
	62	$\frac{28300}{100}$	$\frac{33280}{150}$	$\frac{82500}{220}$	-	$\frac{94080}{470}$	37.51
	92	$\frac{9900}{90}$	$\frac{28000}{100}$	$\frac{23850}{90}$	-	$\frac{62750}{280}$	25.10
Average							37.555

Table 3 Results of pivampicillin treatment

No.	Name & age	Disease	Isolated Organisms	Sensitivity	Dosis			Effect	Side effect	Remarks
					Daily dosis	Administ ered days	Total dosis			
1	T. S. 30	Cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC (#) CBPC (#) CER (#) TC (O) GM (#) CP (O) SM (#) KM (#)	1000	6	6	Good	—	
2	N. K. 24	Cystitis	<i>Staph. aureus</i>	PCG (#) ABPC (#) CBPC (#) MPIPC (#) CER (#) TC (#) CP (#) EM (#) LM (#)	750	6	4.5	Good	—	
3	O. S. 50	Cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC (#) CBPC (#) CER (#) TC (#) CP (+) SM (+) KM (#) CL (#)	750	6	4.5	Good	—	
4	S. T. 23	Cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC (#) CER (#) TC (#) CP (#) SM (#) KM (#) GM (#)	1000	4	4	Excellent	—	
5	U. M. 24	Cystitis	<i>Klebsiella E. coli</i>	ABPC (O) CBPC (O) CER (+) TC (#) CP (#) ABPC (O) CBPC (O) CER (#) KM (#)	1000	7	7	Failed	—	
6	M. T. 34	Cystitis	<i>Enteroc.</i>	—	750	8	6	Fair	—	
7	D. K. 25	Cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC (-) CBPC (-) CER (#) CP (-) SM (#) KM (#) GM (#)	750	4	3	Good	—	
8	K. S. 22	Cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC (#) CP (#) TC (#) SM (#) KM (#) FT (#) CER (#)	750	3	22.5	Excellent	—	
9	K. M. 51	Cystitis	negative		750	6	4.5	Good	—	
10	T. Y. 30	Cystitis	<i>Staph. aureus</i>	ABPC (#) CER (+) CP (#) TC (#) SM (#) EM (#) LCM (#)	750	4	3	Good	—	
11	N. R. 31	Gonorrhoea	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	ABPC (#) PCG (#) CBPC (#) MPIPC (#) CER (#) TC (#) CP (#) EM (#) LM (#)	1000	14	14	Good	—	Cervitis Vuloitis Cystitis
12	K. M. 27	Mastitis	<i>Staph. aureus</i>	ABPC (#) CP (#) TC (+) EM (#) SM (#) KM (#) CER (+)	1000	12	12	Good	—	CP 1.0g × 1 inj. Anti inflammatory Enzyme
13	I. M. 27	Cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC (#) CER (#) CP (-) TC (-) SM (+) KM (-) CL (#)	750	7	5.25	Good	—	
14	M. C. 24	Cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC (#) CER (#) CP (#) TC (+) SM (#) KM (#) CL (#)	750	8	6	Good	—	
15	N. K. 23	Cystitis	<i>E. coli</i>	ABPC (#) CER (#) CP (#) TC (+) SM (#) KM (#) CL (#)	750	6	4.5	Good	—	

かは、12株が感受性であった。

投与量は、膀胱炎は1日750mgを主とし、その他の感染症は1日1000mgを投与量とした。平均投与日数は膀胱炎5.8日、乳腺炎および淋疾13日間であった。総投与量は、膀胱炎平均4.7g、乳腺炎および淋疾は13gであった。

この結果、著効2例、有効11例、やや有効1例、無効1例の結果で、有効率は13/15、約86%となる。無効例は *Klebsiella* と *E. coli* の混合感染膀胱炎例と、*Enterococcus* の膀胱炎例で、いずれも Ampicillin に耐性であり、首肯できる成績である。

全例に副作用を認めなかった。

考 案

本剤は、従来の Ampicillin と比較すると、抗菌力は、ほとんど変りがないことが報告されている。すなわち、グラム陽性球菌、陰性桿菌類に対し、MIC はまったく同等か、試験一管程度の差とされており、抗菌スペクトルにも変りがない。

本剤の特徴は、腸管からの吸収が良好なことで、Ampicillin に比し、2~3倍の高血中濃度が得られることである。この点に関し、われわれの検討したところでは Crose over test で、明らかに Pivampicillin の吸収が速く、血中濃度の peak-level は2倍に近い値が得られ、血中持続も長いことを認めた。

また、尿中排泄も吸収に比例して、Ampicillin より高く、排泄も速いことを明らかにした。

この特徴は臨床的にいかに反映するかが問題となるところであるが、動物における感染治療実験では Pivampicillin の優位が証明されており、この点は臨床的にも反映するであろうことが予想される。

われわれの経験した臨床成績は、15例で86%という良好な有効率を示したが、これは大部分が比較的治療しやすい膀胱炎であったことも関係しているもので、今後、さ

らに婦人科的感染症に対する治療を検討したいと考えている。

第21回日本化学療法学会(1973.6.21)で行なわれたシンポジウムにおいては、急性下部尿路感染症に対する比較試験で、Pivampicillin 0.5g/day, Ampicillin 1g/day の総合効果は、差がないことが立証され、血中濃度上昇の有意性が認められている。また、産婦人科的感染症に対しては79.3%の有効率が報告された。これらの成績から総合して、血中濃度上昇の有意性はあるものとする。

副作用については、胃腸障害、皮膚症状を訴えたものはなく、特に臨床検査を要すると思われる症例は経験しなかった。

む す び

Pivampicillin について産婦人科領域において検討を行ない結果を得た。

吸収は Ampicillin よりも良好で、速く peak に達し、peak 値は1時間目にあり、250mg 投与で平均5,725mcg/mlであった。排泄率も Ampicillin より高く、250mg 投与で6時間内に60.43%が尿中より回収され、Ampicillin の37.55%より高かった。産婦人科領域の感染症に対し1日量750~1,000mgの投与量で86%の有効率を認め、副作用はなかった。

文 献

- 1) DAEHNE, VON W.; E. FREDERIKSEN, E. GUNDERSEN, F. LUND, P. MØRCH, H. J. PETERSEN, K. ROHOLT, L. TYBRING and W. O. GODTFREDSSEN: Acyloxymethyl esters of ampicillin. *J. Med. Chem.* 13: 607~612, 1970
- 2) VON DAEHNE, W.; W. O. GODTFREDSSEN, K. ROHOLT and L. TYBRING: Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 4: 431~437, 1970

EVALUATION OF PIVAMPICILLIN IN OBSTETRICAL
AND GYNECOLOGICAL FIELDS

NANKUN CHO, MORIYOSHI FUKADA, MASAMI YOSHIE, HIROMASA KURAKATA,
ISAO SATO and TAKEHISA FUJIYAMA

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

Investigations were made on Pivampicillin in the field of obstetrics and gynecology.

Pivampicillin is evidently well absorbed than ampicillin and produces serum concentrations nearly twice as high as those produced with the same dose of ampicillin. The peak level of 5.725 mcg/ml was reached within 1 hour after an oral administration of 250 mg.

The urinary excretion of pivampicillin is significantly higher than that of ampicillin and 60.43% of an oral dose of 250 mg was recovered from urine.

The drug was rated effective in case of gynecological infections at a daily dose of 750~1000 mg and no side effects were recognized.

The above results suggest that pivampicillin may have clinical advantages over ampicillin.