

## Pivampicillin に関する研究

青河寛次・皆川正雄・古田典夫

社会保険神戸中央病院産婦人科

山路邦彦・杉山陽子

近畿母児感染症センター

Pivampicillin は、Ampicillin の Pivaloyloxymethyl ester で、生体内で速やかに分解されて Ampicillin としての抗菌作用を示し、高血中濃度性にその特長があると考えられる。そこで、本剤の抗菌作用・吸収排泄・臨床成績を検討したので、その所見を報告する。

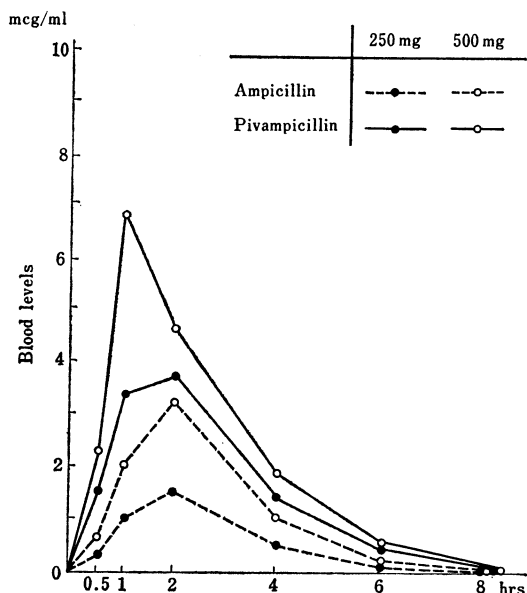
## I. 吸収・排泄

Pivampicillin を経口投与した人体における吸収・排泄を、*Streptococcus hemolyticus* S-8 株を被検菌とする鳥居・川上氏重層法にしたがい、検体希釈は pH 7.0 の Phosphate buffer を用いて測定したところ、以下の成績をえた。

## a) 血中濃度

健康人 Volunteer 5 例に Ampicillin・Pivampicillin

Fig. 1 Blood levels after single oral administration of pivampicillin and ampicillin (cross over exp.)



を 250・500 mg ずつ空腹時 1 回投与して cross over 法により、その血中濃度を測定したところ、Fig. 1 のとおりであった。すなわち、両剤とも投与 1～2 時間目に peak level を示し、6 時間目まで血中に証明でき、いずれも明らかな dose response をえた。

Pivampicillin は Ampicillin の 2 倍程度の血中濃度を示し、Pivampicillin 250 mg 投与 0.5・1 時間値：1.6・3.4 mcg/ml で、2 時間値：3.4 mcg/ml で peak に達し、その後は急激な低下傾向を呈し、4・6 時間値：1.4・0.3 mcg/ml となる。また、Pivampicillin 500 mg 投与 0.5 時間値：2.3 mcg/ml で、1・2 時間値：6.8・4.7 mcg/ml であり、4・6 時間値：1.9・0.4 mcg/ml である。

## b) 尿中排泄

上述測定例のうち 3 例につき尿中排泄を観察したところ、Pivampicillin 250・500 mg 投与では、0～2 時間

Table 1 Urinary recoveries after single oral administration of pivampicillin and ampicillin

	Urinary recoveries (%)	Total recoveries		
		0-2	2-4	4-8 (hrs.)
Ampicillin 250 mg	30.0	8.0	3.9	41.8
Pivampicillin 250 mg	46.8	6.9	4.4	58.0
Ampicillin 500 mg	25.7	7.1	3.4	36.2
Pivampicillin 500 mg	47.7	7.7	1.5	56.6

尿：116.9・237.0 mg、2～4 時間尿：17.2・38.4 mg、4～8 時間尿：11.0・7.6 mg であるから、両剤とも早期に尿中に多量排泄され、Pivampicillin > Ampicillin であり、かつ、dose response をほぼみとめた。

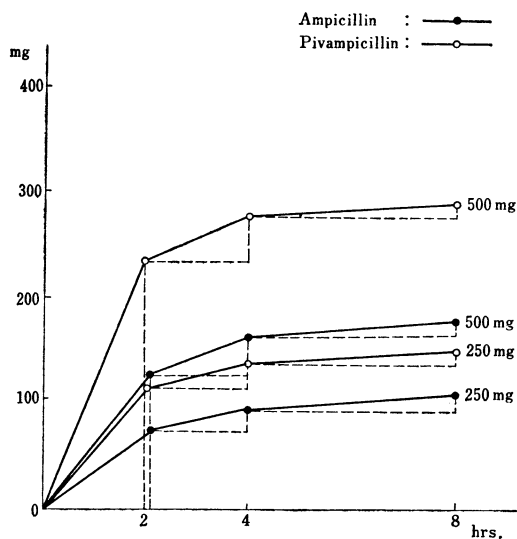
Ampicillin・Pivampicillin の 8 時間までの尿中回収率は、250mg 投与：41.8・58.0%、500 mg 投与：36.2・56.6% となる。

## c) 胎児・新生児への移行

Table 2 Foetal levels after single oral dose of pivampicillin 500 mg

Case			Hours after admin.	Drug levels (mcg/ml)			
No.	Body weight	Mode of labour		Maternal blood	Umbilical blood	Amniotic fluid	Placenta tissue
1	67 kg	Normal labour	1 : 30	5.3	0.7		2.4~4.7
2	54	"	2 : 15	4.5	0.9	0.4	
3	58	"	3 : 40	5.6	1.4		
4	72	"	4 : 00	1.8	0.6	0.6	3.1~4.2
5	63	Placenta praevia	2 : 50	3.7	0.8		
6	57	Cesarean section	3 : 20	3.9	1.1	1.3	

Fig. 2 Urinary excretion after single oral administration of pivampicillin and ampicillin



妊・産婦に Pivampicillin 500 mg 1 回投与し胎児・新生児側への移行をみると、Table 2 のとおりである。すなわち、分娩前投与した本剤の臍帯血濃度は、4 時間まで 0.6~1.4 mcg/ml であり、これは母体血の  $\frac{1}{4}$ ~ $\frac{1}{2}$  に相当する。また、2 時間目以降羊水中への移行を証明し、胎盤組織内濃度は、その部位による差をみとめるが、血中濃度に近いことがわかる。母乳への移行はわずかであり、この乳汁を哺乳した児の血中・尿への移行はみとめられない。

Table 3 Milk levels after single oral dose of pivampicillin 500 mg

Case	K. N. 28 yrs.			S. T. 21 yrs.		
	Hrs. after admin.			Hrs. after admin.		
Material	1	2	4 hrs.	1	2	4 hrs.
Maternal blood	7.2	4.3	1.5	6.6	4.9	1.7
Milk	0	0.5	trace	0	trace	trace
Neonatal blood	0	0		0		
Neonatal urine	0	0		0	0	

Table 4 Susceptibility of various isolated strains to pivampicillin

Microorganisms	No. of tested strains	M I C (mcg/ml)														
		≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	250	≥500	
<i>Streptococcus hemolyticus</i>	7	1	5	1												
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6			1						2			1		2	
<i>Staphylococcus aureus</i>	25		4	2	2	1		1		4	2	2	3	1	3	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2		2													
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	5	1	4													
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11											1	1	1	8	
<i>Escherichia coli</i>	100							2	3	16	32	10	7	6	15	9
<i>Proteus vulgaris</i>	4												1	2		1
<i>Proteus rettgeri</i>	2										1			1		

Table 4 (continued)

Microorganisms	No. of tested strains	M I C (mcg/ml)															
		≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	250	≥500		
<i>Proteus mirabilis</i>	4										3	1					
<i>Proteus morgani</i>	3															1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5															1	4
<i>Bacteroides</i>	2											1		1			
<i>Trichomonas vaginalis</i>	5																5

## II. 抗菌作用

最近臨床分離した諸種細菌 176 株および原虫 5 株の Pivampicillin に対する感受性を測定した。一般細菌は Nutrient-agar 培地, *Streptococcus hemolyticus* は Heart infusion agar 培地 (10% 血清加), *Neisseria gonorrhoeae* 加 G.C. 培地, *Trichomonas vaginalis* は 10% 血清加 SYS 培地を用い, 日本化学療法学会標準法に準じ測定した。

*Streptococcus hemolyticus* は  $\leq 0.2$  mcg/ml, *Neisseria gonorrhoeae*・*Diplococcus pneumoniae* は  $\leq 0.1$  mcg/ml のすどい感性を示し, *Staphylococcus* は広い MIC を呈した。

*Klebsiella pneumoniae* は  $\geq 50$  mcg/ml であり,

*Proteus*-group は菌種間の差が著しかった。*E. coli* は 53% が  $\leq 12.5$  mcg/ml であるが,  $\geq 100$  mcg/ml も 30% あった。*Pseudomonas aeruginosa*, *Trichomonas vaginalis* には鈍い感性である。

*E. coli* 100 株につき Ampicillin と本剤との感受性相関をみると, Table 5 のとおり, 両者ほぼ類似していることがわかる。

## III. 臨床成績

産婦人科感染症 22 例に対し Pivampicillin 1 日 1~2 g ずつ 7~12 日間投与し, その臨床効果および副作用を検討した。

### a) 臨床効果

急性腎盂腎炎のため *E. coli* (MIC: 12.5 mcg/ml) を

Table 5 Susceptibility correlation between ampicillin and pivampicillin of isolated *E. coli* 100 strains

Ampicillin	mcg/ml																	
	≥500																4	7
	250										1					11	2	
	100											5						
	50										2	1						
	25							1			2							
	12.5						2	7	5	1								
	6.25						2	20	3	1								
	3.13					2	12	4	2									
	1.56					1												
	0.78				2													
	0.4																	
	0.2																	
≤0.1																		
		≤0.1	0.2	0.4	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	250	≥500	mcg/ml			
															Pivampicillin			

Table 6 Clinical effects of pivampicillin in gynecological fields

Clinical diagnosis	Daily dosage × period (days)	No. of cases	Results				
			Excellent	Good	Fair	Failure	Unjudged
Upper urinary tract infection	2g×5days→1×7	1		1			
Lower urinary tract infection	1×5~8	9		5	1	2	1
Vulvar abscess	1×6~8	2		1		1	
Inf. of uterus & adnexa uteri	1~2×5~10	5	1	2		2	
Pelvic peritonitis	2×12	1		1			
Postoperative infection	1×7~11	4		2		1	1
Total	1~2g×7~12	22	1	12	1	6	2

Table 7 Clinical laboratory tests before and after pivampicillin administration

	No. of cases	Before→After				Notes*
		normal→ normal	normal→ abnormal	abnormal→ normal	abnormal→ abnormal	
Ht	8	6			2	
Hb	8	6			2	
RBC	8	4		1	3	
Reticulocyte	8	8				
WBC	8	2		1	5	
Blood picture	8	5	1*	2		Myelocytes 1%
Platelet	8	8				
S-GOT	8	7			1*	54→45 K.U.
S-GPT	8	7			1*	60→42 K.U.
Al-phase	8	7		1		
S-bilirubin	8	8				
Plasmaprotein	8	5		1	2	
S-Creatinine	8	8				
S-Na	7	7				
S-K	7	7				
S-Cl	7	7				
S-Ca	7	7				
Protein urea	8	6		2		
Melitturea	8	8				
Pus	8	7		1		
Murray	8	7		1		
Coombs test (direct)	8	8				
Coombs test (indirect)	8	8				

検出した例に本剤を2gずつ内服し、5日後発熱38.4℃→37.2°のため半量に減じ7日間投与したところ、膿尿をふくむ所見が好転した。急性膀胱炎：3例、亜急性膀胱炎：4例、慢性膀胱炎：2例に本剤1gずつ5~8日間投与した場合、6例に治療効果をえた。

外陰膿瘍で、前日来、発赤有痛性腫脹をきたした例には、1g8日間で治癒したが、他の例は切開排膿を要した。

発熱37.8℃で下腹痛・膿性血性帯下を伴う急性子宮付

属器炎の1例は、本剤2g6日間投与により急激な臨床所見の回復を示したが、子宮および子宮付属器感染の他の2例にも有効だった。

骨盤腹膜炎で37.5℃の発熱と圧痛性抵抗を呈する例に2gずつ12日間投与したさい、8日ごろから臨床所見が好転した。

術後感染：4例に1gずつ投与し、このうち2例に下熱効果をえた。

けっきよく、自験22例中、著効1例、有効12例、やや

有効1例, 無効5例, 不詳2例の成績となった。

#### b) 副作用

自験22例中, 食思不振2例, 胃痛1例を2症例に, 小さいバラ状発疹を1例にみとめ, 腔内に真菌出現を3例にみとめたうち, 2例に腔炎症状をきたしたが, これ以外, 特記すべき副作用を経験しなかった。

また, 化学療法前後における臨床検査成績を追求した8例では, S-GOT・S-GPTが投与前に異常値を示す例をもふくみ, 投与前後における肝機能検査への影響をみとめず, Table 7のとおり, 直接薬剤投与によると思われる推移は何らなかった。

#### IV. む す び

Pivampicillinの臨床意義を明らかにするため, その吸収排泄・抗菌作用・臨床成績を検討したところ, つぎの成績をえた。

1. 本剤は Ampicillin の2倍程度の高血中濃度を早期に示し, かつ, dose response をえた。その尿中回収率は55%前後である。胎児側移行は母体血の数分の1程度であり, 乳汁には他の ABPC 同様, 僅かに移行した。

2. 臨床分離株181株に対する感受性分布は broad spectrumを示し, *Streptococcus*・*Neisseria*・*Diplococcus*にすぐれたMICを呈した。*E. coli*は $\leq 12.5$ mcg/mlが53%であり, 本剤と Ampicillin との間の感受性相

関は等しい。

3. 産婦人科感染症22例に本剤1~2g/日ずつ7~12g投与したところ, 骨盤内感染・尿路感染などにみとむべき効果をえた。軽度の胃腸障害2例, 発疹1例, 腔内真菌出現3例以外には, 何らの副作用を経験しなかった。

#### 参 考 文 献

- 1) 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
- 2) FOLTZ, E. L.; J. W. WEST, I. H. BRESLOW & H. WALLICK: Clinical pharmacology of pivampicillin. *Antimicrob. Agents & Chemother.*: 442~454, 1970
- 3) JOROAN, M. C.; J. B. DE MAINE & W. M. M. KIRBY: Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. *ibid.*: 438~441, 1970
- 4) DAEHNE, VON W.; W. O. GODTFREDSSEN, K. ROHOLE & L. TYBRING: Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. *ibid.*,: 431~437, 1970
- 5) 勝正孝, 他: 第21回日本化学療法学会総会シンポジウム, 1973

## STUDIES ON PIVAMPICILLIN

KANJI SEIGA, MASAO MINAGAWA and NORIO FURUTA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe Social Insurance Central Hospital

KUNIHICO YAMAJI and YOKO SUGIYAMA

The Kinki Center for Infectious Diseases of Mothers and Children

In order to clarify the clinical significance of pivampicillin, the absorption, excretion, antibacterial effect, and clinical results were studied. The following results were obtained.

1. The concentration of this antibiotic in blood became twice as high as that of ampicillin in an early stage with a positive dose-response relationship. About 55% of the administered dose is recovered from urine. About one fifth of the content in mother's blood is transferred to the fetal side. Like ampicillin, a small amount is transferred to milk.
2. Clinically isolated strains: The distribution of sensitivity in 181 strains of bacteria indicated a broad spectrum, with excellent MIC on *Streptococcus*, *Neisseria* and *Diplococcus*. About 53% of *E. coli* showed sensitivity to  $\sim \leq 12.5$  mcg/ml. The sensitivity correlation between pivampicillin and ampicillin was about equal.
3. Infections in the field of obstetrics and gynecology. In 22 cases, 1~2 g/day of pivampicillin were administered to a total amount of 7~12 g. Definite positive effects were noted on intrapelvic and urinary tract infections. No side effects whatsoever were noted besides mild gastrointestinal disturbances in 2 cases, eruption in 1 case, and fungus infection of the vagina in 3 cases.