

## Pivampicillin による皮膚疾患の治療

高 橋 久

帝京大学医学部皮膚科学教室

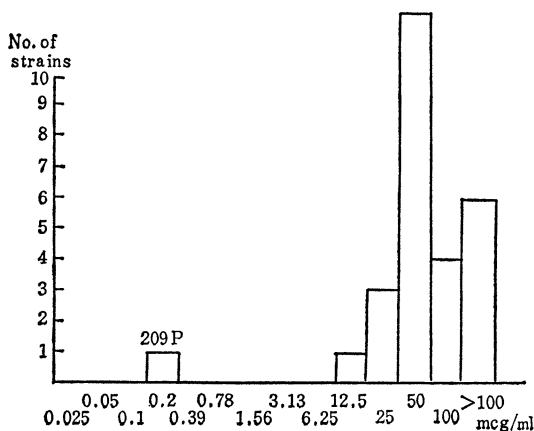
Pivampicillin は Ampicillin にアルキル基 pivaloyloxy-methyl を加え経口投与に際して吸収を高めたもので、生体内では速やかに Ampicillin に加水分解され、経口投与した場合、その血中濃度はピーク時で Ampicillin の3倍にも達するといわれている。

今回、その供与をうけて各種の膿皮症にこれを投与し、その臨床効果を推定した。皮膚科領域の感染症は、腸管感染症などと異なって、主として球菌により発症するものであるため、Ampicillin は、そのスペクトルは広いが、必ずしも皮膚科領域で卓効を奏することは期待できない。しかし、Pivampicillin は、その体内濃度の高さからいって、あるいは従来 Ampicillin の効果を十分に補うのではないかと期待のもとに治験を行なった。

## 薬剤感受性測定法および感受性分布

MIC の測定方法は化療標準法によった。その結果、病巣分離黄色ブドウ菌および保存209P株の計27株のMIC分布は Fig. 1 のごとくであって、そのピークは 50mcg/ml にあり、209P株が 0.2mcg/ml の低濃度であるのに比べて、分離ブドウ菌は12.5から100以上の高濃度に分布して対照的である。

Fig. 1 MIC of pivampicillin against coagulase (+) *Staphylococcus* by plate dilution method



いっぽう、Coagulase 陰性ブドウ菌27株はやや低濃度に分布して、そのピークは 0.2mcg/ml にあるが、6.25から100mcg/ml までに主として広く分布していて、Coagulase 陽性ブドウ菌の分布と大きく異なるのが印象的である。

## 臨床試験

当科外来を訪れた20例に対して本剤を投与し、その臨床効果を検討した。

投与量は成人で1日 375mg (3cap.) から 750mg (6 cap.) で、投与期間は3日から18日、多くは7日前後であった。すべての病巣より起炎菌を分離して、これを cooked meat 培地に保存し、のちに MIC の測定を行なった。

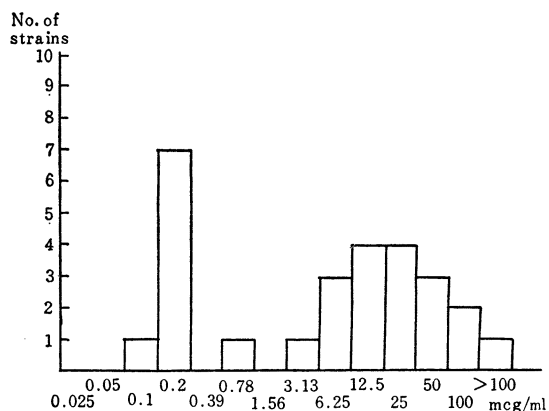
Table 1 のごとく、症例20例の内訳は癬7、癰腫症1、痤瘡、毛嚢炎7、毛瘡1、膿痂疹2、感染性粉瘤1、膿瘍1例である。

この効果判定基準は、著効としては従来長時日にわたって、症状の変化をみなかった症例が投与後より急速に症状改善をみた症例である。有効とは投与によって相程度症状の改善をもたらしたものであり、やや有効の症例とは、いくぶんの症状の改善は認められたものの、とうてい治癒までの効果改善の期待しえない程度の効果を認めたもの、無効とは、全く症状に変化を現わさなかったものを、各々の基準とし判断したが、症例により各々軽重もあり、疾患の種類によっては、治癒傾向に各々固有の差もあるので、日常診療時における経験的薬剤効果の経過を参考として、主観的判断にも依存するところが多かった。以上、判定方法によった成績では、Table 1 のごとき投与量で薬剤を投与した場合は、癬では有効3、やや有効1、無効3、癰腫症では有効1、痤瘡、毛嚢炎では有効2、やや有効4、無効1、毛瘡では著効1、膿痂疹では無効2、感染性粉瘤では有効1、膿瘍の1例は無効に終わった。

Table 1 から起炎菌の MIC と臨床効果との関連を推察すると、たとえば、第1例の毛瘡の患者では MIC が 0.1mcg/ml で感受性が高く、かつ臨床効果も著効である。そのほか第3例、第4例、第6例、第13例と MIC が1以下の症例は、おおむね有効ないし、やや有効と効

Table 1 Detail of pivampicillin treated patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Causative microorganisms		Daily dose/ days	Results	Remarks
				Staph. Coag	MIC			
1	23	♂	Sycosis	-	0.1	375mg×8	Excellent	
2	64	♂	Impetigo	+	50 x	375mg×18	Poor	
3	25	♀	Folliculitis	-	0.2	375mg×8	Good	
4	25	♀	Cantused wound	-	0.78	375mg×9	Fair	
5	22	♀	Folliculitis	-	12.5	750mg×8	Fair	gastric pain
6	22	♀	Folliculitis	-	0.2	750mg×7	Good	
7	46	♂	Infectious atheroma	+	25 x	750mg×4	Good	
8	23	♀	Furuncle	+	50	750mg×7	Poor	
9	22	♂	Furuncle	-	3.13	750mg×7	Fair	
10	19	♀	Folliculitis	-	6.25	750mg×7	Fair	
11	20	♀	Furuncle	+	50 x	750mg×4	Good	
12	50	♂	Furuncle	+	25 x	750mg×16	Poor	gastric pain (discontinued)
13	19	♂	Folliculitis	-	0.1	750mg×8	Fair	exanthema (discontinued)
14	60	♂	Abscess	+	25 x	750mg×6	Poor	
15	30	♂	Furuncle	+	>100 x	750mg×4	Good	
16	22	♀	Folliculitis	-	12.5	750mg×7	Poor	
17	21	♂	Furuncle	+	50 x	750mg×7	Good	exanthema
18	34	♀	Furunculosis	+	50 x	750mg×5	Good	
19	9	♂	Impetigo	+	50	500mg×3	Poor	
20	66	♀	Furuncle	+	>100	750mg×7	Poor	gastric pain (discontinued)

Fig. 2 MIC of pivampicillin against coagulase(-) *Staphylococcus* by plate dilution method

果をみとめている反面、第15例のごとく MIC>100 でも有効であった症例もあり、かかる点で皮膚感染症のご

Table 2 Clinical effect of pivampicillin

	Excellent	Good	Fair	Poor
Furuncle		3	1	3
Furunculosis		1		
Folliculitis, Acne		2	4	1
Sycosis	1			
Impetigo				2
Infectious atheroma		1		
Abscess				1

とき自然治癒の多い疾患では、必ずしも薬剤投与と病状の変遷との間には関連が厳密でない。

Fig. 1, 2 および Table 2 から考えて Coagulase(-)

のブ菌は Coagulase (+) のブ菌に比べて、MIC の結果がよく、それは Coagulase (-) 菌によって惹起されることの多い毛囊炎、痤瘡などに対する臨床効果の高さとなって現われている。

膿痂疹に対する臨床効果は、これが自然治癒の少ない点から、抗生剤の効果判定に正確な判断を与えらると思われが、今回の症例の膿痂疹は1例は成人例であり、1例は膿痂疹様湿疹であって、ともに *Impetigococcus* によるか否か明らかでないので、判定の基準としてとることはできない。

本剤は血中濃度がきわめて高いのを特長とするが、Table 1 よりみる限り、起炎菌に対する MIC がはるかにそれを上まわっていると思われる症例が多い現状では、やはり臨床効果もあまり顕著に現われるとは考えにくい。

#### 副 作 用

Table 1 の摘要の項に指摘したように、胃痛3例、発疹2例の副作用があった。胃痛は連用により、しだいに増加して、遂には投薬を中止せざるをえないほどであるが、長い例では16日間耐えて内服を続けた。

一方、発疹は7日目、8日目頃より発生していて、非特異的な紅斑である。米国の統計<sup>1)</sup>によれば、Ampicillin の発疹は、その製造会社のいかんを問わず約9%に現われるとのことであるが、今回の治験でも10%に現われて、ほぼ一致した結果を示した。

#### ま と め

血中濃度の上昇する ABPC 誘導体 Pivampicillin を20例の皮膚化膿症患者に使用して、著効1、有効7、や

や有効5、無効7の結果をえた。本剤は *Staphylococcus epidermidis* には、比較的よい MIC を示すが、*Staphylococcus aureus* に対しては、その高い血中濃度にもかかわらず、MIC はさらに高い菌が多いようであった。

副作用として胃痛3例および発疹2例をみとめたが、これは Ampicillin においても、ほぼ同じ程度に認められるものと考えられる。

#### 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) DAEHNE, VON W.; W.O. GODTFREDSSEN, K. ROHOLT & L. TYBRING: Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. Antimicrob. Agents & Chemother.: 431-437, 1970
- 3) JORDAN, M. C.; J. B. DE MAINE & W. M. M. KIRBY: Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. Antimicrob. Agents & Chemother.: 438-441, 1970
- 4) SCHMIDT, M. M.; A. HOFSTETTER, P. CARL & W. KECK: Behandlung von Haruwegsinfectionen mit Pivampicillin. Münch. Med. Wochenschr. 114: 1659-1663, 1972
- 5) MALMBORG, A. S.; L. MOLIN & B. NYSTRÖM: A comparison between pivampicillin and penicillin and penicillin G in the treatment of acute uncomplicated gonorrhoea. Chemotherapy 18: 262-268, 1973

## TREATMENT OF SUPPURATIVE SKIN DISEASE WITH PIVAMPICILLIN

HISASHI TAKAHASHI

Department of Dermatology, Teikyo University, School of Medicine

- 1) The peak MIC of pivampicillin to 27 coagulase positive strains isolated from skin lesions revealed 50 mcg/ml in contrast to the low MIC as 0.2 mcg/ml to the standard 209-P strain. On the other hand, the range of MIC to coagulase negative strains showed a wide distribution from 0.1 to 100mcg/ml.
- 2) The result of 20 trial cases treated with daily oral dose of pivampicillin from 375 to 750mg and with duration centered to 7 days revealed excellent in 1, good in 7, fair in 5 and poor in 7. Side effects observed were 3 cases with gastric pain and 2 cases with skin rashes.