

皮膚科領域の Pivampicillin

荒田次郎・谷奥喜平

岡山大学医学部皮膚科学教室（主任：谷奥喜平）

徳丸伸之

新居浜住友別子別院皮膚科（部長：徳丸伸之）

Pivampicillin は、Ampicillin (ABPC) の pivaloyloxy methyl ester であり、ABPC の吸収を高める目的で開発された。本剤は、経口投与された時、生体内で加水分解され ABPC となる。したがって、本剤の適応は、ABPC と同じと考えられるが、吸収が高められたことが、どれくらい治効に影響するかが問題である。我々は、皮膚科領域で本剤につき検討したので、以下に報告する。

方 法

1. 試験管内抗菌力：1972～1973年に皮膚化膿性疾患から採取されたコアグラゼ陽性菌20株に対する ABPC の抗菌力を、化学療法学会標準法に従い、平板希釈法によって検索した。培地としては、Heart Infusion (日水) を使用した。比較する意味で Pivampicillin の *in vitro* の抗菌力をみた。

2. ラットにおける血中および皮膚内濃度：200g 前後の白色雄ラットに 10mg/ラットの Pivampicillin または ABPC を懸濁液として、ゾンデで経口的に投与し、1時間、2時間、4時間に、エーテル麻酔下に頸動脈切斷屠殺し、ただちに背皮を抜毛採皮した。血液は、血清分離して血清を、pH 7.2, 0.1 M, Na-Na-phosphate buffer にて2倍に希釈してサンプルとした。皮膚は、皮下組織を完全に除去した後、あらかじめ-40℃に冷却されたプラスチック製組板にはりつけ、-30℃の冷凍室にてメスで削った後、液体窒素をかけた後、粉碎し、この粉末を2倍量（すなわち、皮膚粉末1（重量）に対し、上記 Buffer 2（容量）に懸濁し、1時間放置した後、遠沈、上清をサンプルとした。

測定方法は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いる薄層カップ法によった。Standrad は、ABPC を、上記 Buffer にて希釈して、ABPC equivalent として、濃度を求めた。得られたデータは、血清中濃度は、血清 1ml あたりに、皮膚の場合は、材料となった皮膚粉末 1g あたりに換算した。

3. 臨床応用：岡山大学皮膚科7例、新居浜住友別子病院10例、計17例の皮膚感染症に使用した。投与方法は、1 cap. 中 125mg のカプセルを用い、3～6～8 cap. を3～4分服で投与した。ペニシリンアレルギーの既往のある患者、アトピー素因のある患者は除外した。

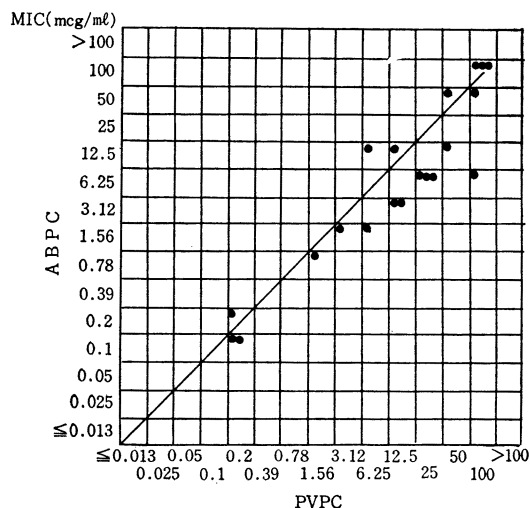
Fig. 1 *Staph. aureus*

Table 1 Comparison of MIC of pivampicillin and ampicillin

Staph. aureus

Drug	No. of strain	MIC (mcg/ml)														
		≤ 0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100<	
Pivampicillin	20	0	0	0	0	3	0	0	1	1	2	3	3	2	5	
ABPC	20	0	0	0	2	1	0	1	2	2	4	3	0	2	3	

結 果

1. コアグラマーゼ陽性ブ菌に対する MIC (Table 1,

Fig. 1) : ABPC 0.05 \geq は 0 株, 0.1mcg/ml 2 株, 0.2 mcg/ml 1株, 0.39mcg/ml 0株, 0.78mcg/ml 1株, 1.56 mcg/ml 2株, 3.12mcg/ml 2株, 6.25mcg/ml 4株, 12.5

Fig. 2 Serum and skin levels of pivampicillin and ampicillin after oral administration of 10mg/rat of each drug to rats (mean of 3 animals for each hour)

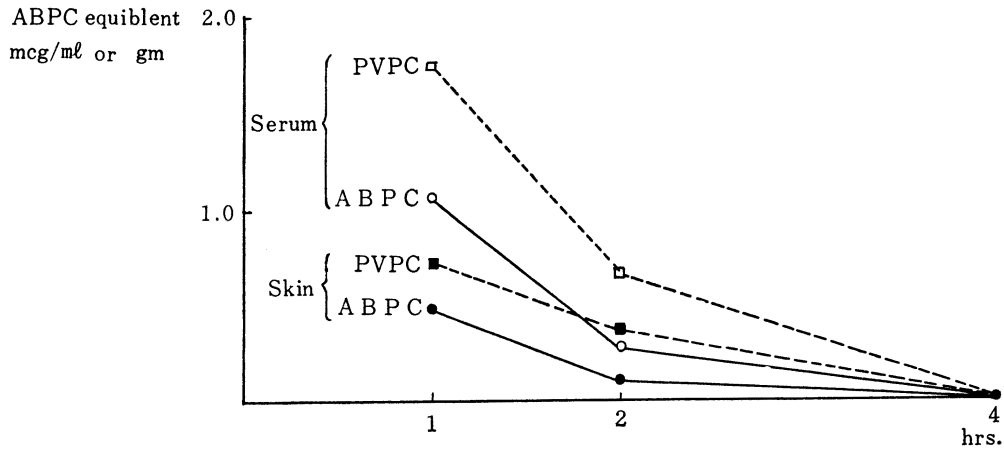


Table 2 Clinical use of pivampicillin

Case	Age	Sex	Diagnosis	Dose & duration (cap.×day)	Organism	Disc sens.		Result of therapy	Side effect
						ABPC	PCG		
1	46	M	Furuncle	8 × 4	<i>Staph. aureus</i>	(++)	(+)	Excellent	none
2	16	F	Furuncle	8 × 4				Excellent	none
3	44	M	Furuncle	8 × 6	<i>Staph. aureus</i>	(++)	(++)	Improved	none
4	44	M	Furuncle	8 × 10				No resposen	none
5	26	F	Furuncle	8 × 7	<i>Staph. aureus</i>	(++)	(+)	Excellent	none
6	18	F	Furuncle	8 × 3	<i>Staph. aureus</i>	(++)	(+)	Excellent	none
7	30	M	Furunculosis	8 × 6	<i>Staph. aureus</i>	(++)		Improved	none
8	50	F	Furunculosis	8 × 9	<i>Staph. aureus</i>	(+)	(-)	No response	none
9	23	M	Furunculosis	6 × 7	<i>Staph. aureus</i>	(+)	(-)	Improved symptomatically	none
10	10	M	Furunculosis	3 × 4				Improved symptomatically	none
11	42	M	Furunculosis	8 × 6	<i>Staph. aureus</i>	(++)	(++)	Excellent	none
12	49	M	Folliculitis	6 × 5				Improved symptomatically	none
13	55	M	Secondary infection of eczema (with lymphangitis)	6 × 5	<i>Staph. aureus</i>	(-)	(-)	Improved	none
14	54	M	Infected cysts	6 × 10	<i>Staph. aureus</i>			Improved symptomatically	none
15	34	♂	Acne conglobata	8 × 7				Improved	none
16	52	♂	Papular syphilis	3 × 7 6 × 35 6 × 35				Improved clinically STS titre fell, but titre elevated again	Stomach trouble
17	28	♂	Papular syphilis	6 × 7 3 × 3				Discontinued due to severe stomach trouble. Herxheimer phenomenon seen after 2nd oral administration	Severe stomach trouble

mcg/ml 3株, 25mcg/ml 0株, 50mcg/ml 2株, 100<3株であった。Pivampicillin は ABPC より1~2段階抗菌力が悪い。

2. ラットにおける血清および皮膚濃度 (Fig 2) : 血清濃度, 皮膚濃度いずれも, 図のとおり, ABPC, Pivampicillin とも4時間目は trace となり, 両薬剤の時間的推移は類似した。血清・皮膚両者において, Pivampicillin の濃度が ABPC より高く Pivampicillin : ABPC 比は, 1時間目の血清 1.8 : 1.1, 皮膚 0.7 : 0.5, 2時間目の血清 0.7 : 0.3, 皮膚 0.4 : 0.1 であった。

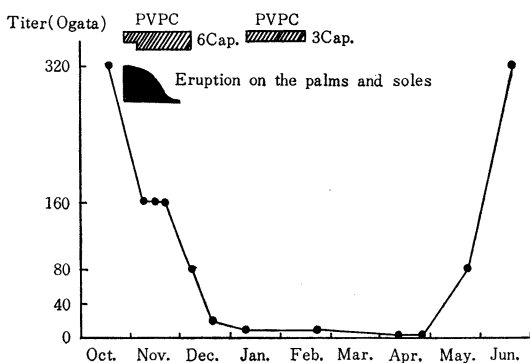
3. 臨床応用 (Table 2) : 瘡6例, 瘰癧腫5例, 多発性毛包炎1例, 集簇性瘡瘻1例, 感染性嚢腫1例, 湿疹2次感染1例, 丘疹性梅毒2例に使用した。

① 丘疹性梅毒の1例 (症例17) は, 食欲不振, 上腹部不快感が著明なため10日で内服中止した。この症例は, はじめ 6 Cap. 投与し, その後 3 Cap. と減量したが, 症状がおさまらなかったため PCG 注に変更した。本例では, 2服内服後, 軀幹, 上肢の梅毒疹が一時的に潮紅し, ヘルクスハイマー現象と思われた。その後の中止するまでの投与で, 皮疹はかなり軽快の傾向をみせていた。しかし10日目で PCG 注に変更したので, 判定は不能である。

② 症例16の第2期梅毒例は, 最初有効と思われたが, その後の経過で無効と判定されたので, 以下にその経過を記載する。

症例 : 52才 男 この数年, 不特定多数の相手と月1~2回感染機会をもっているため, 感染時期不明。初診の約1カ月前から, 軀幹に蕁麻疹様の発疹が出現し1週間続いたという。20日前, 両手掌, 足趾に小豆大~小指頭大の暗紅色わずかに浸潤する自覚症のない紅斑が出現してきた。同じ頃から, 項のリンパ腺腫脹に気付いた。初診時, 手掌・足趾に爪甲大までの暗紅色の軽度に浸潤する紅斑が多数あり, ほとんどのものは鱗屑片を伴う。

Fig. 3 Clinical course of syphilis papulosa treated with pivampicillin



咽頭峡発赤。項部のリンパ腺1コ硬く示指頭大に腫脹している。梅毒血清反応は, 緒方法3+, 凝集法3+, ガラス板法3+, 緒方定量320倍, TPHA (+)。ただちに Pivampicillin 投与を開始した。投与と血清反応, 皮疹の経過は Fig. 3 のとおりである。Pivampicillin 3 cap. 7日, 6 cap. 35日内服で皮疹は順調に消退し, 血清反応も低下し, 35日の休止期間後, 再び Pivampicillin 3 cap. 35日内服させ, 経過をみたところ, 血清反応定量値は順調に低下し, 内服中止後77日, 92日後の定量値は0となり, 緒方(-), 凝集2+, ガラス板3+となった。しかし, さらに1カ月後の成績では, 定量値再び80倍, その1カ月後は再び320倍と上昇した。したがって, 本症例の治療は失敗といえる。再感染の可能性は0ではない。

③ その他の症例は, 著効5例, 有効4例, やや有効4例, 無効2例であった。15例中9例 (60%) が, 有効以上となる。

④ 副作用としては, 消化器症状が2例に認められ, 1例では, それが著明なため投与を中止した。臨床検査は, 外来短期投与患者が主体であったので行なわなかった。ただ, 上期梅毒患者 (No. 16) が2クール目終了時 GOT 65, GPT 93 の値を示していた。

考 案

Pivampicillin は, 吸収されて体内で nonspecific esterase で分解されて, ABPC として効果を発揮する。¹⁾したがって, ABPC の抗菌力が, Pivampicillin の *in vivo* の抗菌力である。ABPC のブ菌に対する抗菌力は, MIC 0.1mcg/ml から 100<の間に広く分布している。今回のわれわれのデータでは, 耐性株が多い。Pivampicillin の *in vitro* 抗ブ菌抗菌力は, ABPC より1~2段階おとるデータとなっている。この抗菌力は, Pivampicillin 製品中に混入するABPCのためか, Pivampicillin そのものによるものかは, このデータからはわからない。

ラットにおいて, ABPC, Pivampicillin を経口投与して, 両薬剤の血清, 皮膚濃度を比較すると, 血清, 皮膚とも Pivampicillin が高濃度となることがわかった。上記したとおり, ブ菌には ABPC 耐性菌が多いが, 血中濃度, 皮膚濃度が高まることによって, 多少とも適応症例が増えるかもしれない。

臨床成績では, 原因菌が ABPC 感受性菌である場合には著効, 有効例が多かった。

第2期梅毒の症例は, 血清定量値の経過で有効と思われたが, 治療中止後3カ月で定量値が急上昇し, 結局, 治療が不十分であったことになる。梅毒を EM で治療する場合, 30日投与が1クールで, 第2期梅毒の場合,

2クールで十分と思われるので、Pivampicillin 42日、35日の2クールで再発したのは、2クール目が3Cap/dayで投与したのは量が少なかったとも考えられるが、Pivampicillinの血中濃度がABPCとして投与された時より高くなることを考慮すると、PCG注に比べて効力不十分ということになる。

副作用としては、我々の使用例では消化器症状の他に特記すべき副作用はなかった。ABPCの薬疹発現率は9%前後とされる²⁾ので、生体内でABPCとなるPivampicillinの薬疹発現率もそれに近いと思われる。

1例の梅毒患者の2クール終了時のGOT、GPTの軽度上昇は治療開始前の検査成績がないので、本剤によるものかどうかは不明である。

ま と め

1. コアグラウゼ陽性ブ菌のABPCに対する抗菌力を

検討した。

2. ラットに、ABPC、Pivampicillinを投与し血中、皮膚内濃度を比較検討した。
3. 17例の皮膚科領域の感染症に使用して、その治効を検討した。

文 献

- 1) DAEHNE W. VON, 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) Collaborative study: Ampicillin rashes. Arch. Derm. 107: 74~76, 1973

PIVAMPICILLIN IN DERMATOLOGY

JIRO ARATA, KIHEI TANIOKU and SHINJI TOKUMARU

Department of Dermatology, Okayama University Medical School

1. MICs of ampicillin were examined against coagulase-positive *Staphylococci*. They varied from 0.1 mcg/ml to 100 mcg/ml with 2 strains at 0.1, 1 at 0.2, 0 at 0.39, 1 at 0.78, 2 at 1.56, 2 at 3.12, 4 at 6.25, 3 at 12.5, 0 at 25, 2 at 50 and 3 at 100.
2. Skin and serum levels of pivampicillin and ampicillin were studied after oral administration of 10 mg/rat of each drug to rats. Pivampicillin showed higher levels in both serum and skin than ampicillin.
3. Pivampicillin was used clinically in 17 cases. Of 15 cases of pyoderma, 9 cases (60%) showed good result. Pivampicillin was used in 2 cases of papular syphilis, of which one could not tolerate the drug due to severe stomach trouble. The other case improved clinically with 42 days of pivampicillin (375mg/day for 7 days, 750 mg/day for 35 days) and STS titre fell gradually. After 30-day pause, pivampicillin was administered again for 35 days at the dose of 375 mg/day, and 92 days after the last administration STS (Ogata) elevated to 320 X again.