

Pivampicillin の皮膚科領域における臨床的検討

荒木 勲 生・麻 上 千 鳥・藤 田 英 輔

山口大学医学部皮膚科学教室

(主任：藤田英輔教授)

はじめに

Pivampicillin は Ampicillin の新誘導体で、化学名を Pivaloyloxymethyl D- α -aminobenzyl-penicillinate hydrochloride と称する¹⁾。本剤自体はほとんど抗菌力を有しないが、消化管からの吸収がよく、生体内で速やかに nonspecific esterase により Ampicillin と Pivaloyloxymethyl 基に加水分解され、Ampicillin として作用するといわれ、従来の Ampicillin に比して 2~3 倍の血中濃度および各臓器内濃度をうることができるとされている¹⁾。私達は本剤を各種、膿皮症に対して使用し、その有効性、副作用、細菌感受性などについて検討したので報告する。

1. 対象、投与方法、効果判定およびディスク感受性試験

1) 対 象

臨床的有効性を山口大学皮膚科外来および入院患者のうち、各種膿皮症を有する17例を対象として検討した。その内訳は Table 1 に示すごとく、癬5例、伝染性膿痂疹4例、膿疱性痤瘡2例、感染粉瘤2例、感染術創2例、毛囊炎および化膿性汗腺炎各1例であった。

2) 投与方法

Pivampicillin 1日量 500mg, 750mg ないし 1,000mg を 3~4 回に分けて服用させた。服用は原則として、3回分服の場合は毎食直後、4回分服の場合は毎食直後と就眠時軽食をとらせた後とした。

3) 効果判定

効果の判定をできるだけ明確にするため、本剤以外は抗菌剤を全く併用しなかった。

その判定基準は以下のごとくである。

著効(卍)……Pivampicillin 使用後 2~3 日で略治または著しい他覚症状の改善がみられ、かつ自覚症状もそれに平行して好転した場合。

有効(卅)……Pivampicillin 使用後 2~3 日で、自・他覚症状がともに改善され、1週間以内に略治もしくは治癒の状態に達した場合。

やや有効(+)……Pivampicillin 使用後 1週間から10日位のうちに自・他覚症状がともに改善した場合。

無効(-)……Pivampicillin 使用後 1週間しても自・他

覚症状の改善が全く認められないか増悪を示した場合。

なお、外科的切開を加えたものでは、効果判定を一段階下の規準に属させて評価した。

4) ディスク感受性試験

上に記した対象症例の病巣から分離同定された起炎菌と考えられる細菌について、ディスク感受性試験を行なった。

2. 成 績

(1) 疾患別治療成績 (Table 2)

1) 癬……5例に使用し、うち著効2例、有効3例の成績がえられた。起炎菌はすべて黄色ブドウ球菌(以下ブ菌とする)で、感受性は症例1の(+)を除く他の4例では(卍)であった。

症例 1 32才 男 2日前より、発熱、全身倦怠感を伴い、腰部にくるみ大の紅色硬結を生じた。圧痛、自発痛ともに著明で、中央部に波動をふれた。切開を施すとともに Pivampicillin を 1日 1,000mg, 4分服で投与した。3日後、自覚症状はほぼ消失し、7日後に治癒した。副作用なし。

症例 2 8才 男 3日前より、前額部に母指頭大の紅色硬結を生じた。圧痛、自発痛があった。Pivampicillin を 1日 500mg, 4分服で投与した。翌日より自覚症状が改善し、4日後には治癒した。副作用なし。

症例 3 45才 男 3日前より、左臀部にくるみ大の紅色硬結を生じた。圧痛、自発痛があり、軽度の波動をふれた。切開後、Pivampicillin を 1日 1,000mg, 4分服で投与した。2日後より自覚症状が好転し、4日後には自・他覚症状とも改善した。7日後には略治した。

副作用として一過性の胸やけがあった。

症例 4 23才 男 3日前より、発熱とともに臀部にくるみ大の紅色硬結を生じた。圧痛、自発痛ともに著明で、鼠径リンパ節腫脹のため歩行困難があった。中央部に波動をふれたので、切開後、Pivampicillin を 1日 500mg, 4分服で投与した。3日後、自覚症状の著明な改善とともにリンパ節腫脹が軽度となり、歩行時疼痛も消失した。副作用なし。

症例 5 17才 女 2日前より、右頬部に小指頭大の

Table 1 Summary of cases

No.	Age	Sex	Diagnosis	Site of the lesions	Organisms	Sensitivity	Pivampicillin		Efficiency	Supplementary therapy	Side effect
							Daily dose (mg)	Total dose (g)			
1	32	M	Furuncle	waist	<i>Staph. aureus</i>	+	1,000	7	++	incision	—
2	8	M	"	face	"	+++	500	2	+++	—	—
3	45	M	"	buttocks	"	+++	1,000	7	++	incision	Epigastric discomfort
4	23	M	"	"	"	+++	500	3.5	++	incision	—
5	17	F	"	face	"	+++	1,000	7	+++	—	—
6	11	M	Impetigo contagiosa	forearms and legs	"	+++	750	9	+++	—	—
7	12	M	"	"	"	+++	750	5.25	+++	—	—
8	8	M	"	"	"	+++	750	8.25	+++	—	—
9	24	M	"	legs	"	+	1,000	10	++	—	—
10	27	F	Acne pustulosa	face	<i>Staph. epid.</i>	+++	500	3.5	++	—	—
11	18	M	"	back	"	++	500	3.5	+	—	—
12	52	M	Infected operation atheroma	face	<i>Staph. aureus</i>	++	1,000	7	+++	—	—
13	24	M	"	"	<i>Staph. epid.</i>	+++	1,000	7	+++	—	—
14	32	M	Infected operation wound	leg	<i>Staph. aureus</i>	+++	1,000	5	++	disinfection	—
15	51	M	"	waist	<i>Staph. epid.</i>	+	750	4.55	++	disinfection	—
16	42	M	Folliculitis	occipital region	"	+++	1,000 500	7.5	+++	—	Epigastric discomfort
17	33	F	Hidradenitis suppurativa	armpit	"	+++	1,000	7	+++	—	Exanthema

Table 2 Clinical effects for each pyoderma

	Excellent	Good	Fair	None
Furuncle	2	3	0	0
Impetigo contagiosa	3	1	0	0
Acne pustulosa	0	1	1	0
Infected atheroma	2	0	0	0
Infected operation wound	0	2	0	0
Others	2	0	0	0

紅色硬結を生じ、圧痛があった。Pivampicillin 1日1,000mg, 4分服で投与した。4日後略治した。副作用なし。

(2) 伝染性膿痂疹……4例に使用し、うち著効3例、有効1例の成績がえられた。起炎菌はすべて黄色ブドウ菌で感受性は症例9の(+)を除く他の4例では(卍)であった。症例6～8の3例は、いずれも同一養護学校の生徒であった。

症例6 11才 男 4日前より、四肢、顔面に発赤、水疱、びらんを形成してきた。Pivampicillin を1日750mg, 3分服で投与した。3日後に痂皮化し、7日後には落屑を残して治癒した。副作用なし。

症例7 12才 男 7日前より、四肢に発赤、水疱、びらんを形成してきた。Pivampicillin を1日750mg, 3分服で投与した。

3日後に痂皮化し、7日後には落屑を残して治癒した。副作用なし。

症例8 8才 男 3日前より、四肢に水疱、びらんを形成してきた。Pivampicillin を1日750mg, 3分服で投与した。3日後に痂皮を残して略治した。

副作用なし。

症例9 24才 男 3日前より、下肢に、発赤、びらんを形成し、リンパ節腫脹をきたしてきた。Pivampicillin を1日1,000mg, 4分服で投与した。7日後に痂皮を残して治癒した。副作用なし。

(3) 膿疱性痤瘡……2例に使用し、うち有効1例、やや有効1例の成績がえられた。2例ともに表皮ブドウ菌が分離され、これらが起炎菌と考えられた。感受性は症例10では(卍)で、症例11では(卍)であった。

症例10 27才 女 約6カ月前より、顔面に痤瘡を生じ、最近その一部が膿疱化し痛みをきたしてきた。Pivampicillin 1日500mg, 4分服で投与した。7日後に、軽度の発赤を残して治癒した。副作用なし。

症例11 18才 男 数年来、集簇性痤瘡で治療を受けていたところ、背部に膿疱を形成してきた。Pivampicillin を1日500mg, 4分服で投与した。7日後には、膿疱の新生はやや減少したが、なお膿疱を残している。

副作用なし。

(4) 感染性粉瘤……2例に使用し、2例ともに著効の成績がえられた。症例12では感受性(卍)の黄色ブドウ菌、症例13では感受性(卍)の表皮ブドウ菌が分離され、これらが起炎菌と考えられた。

症例12 52才 男 以前から左上眼瞼に無痛性結節があったが、3～4日前より疼痛を訴えるようになった。小指頭大の結節で、圧痛、自発痛があり、粥状物の混じった膿を圧出した。Pivampicillin を1日1,000mg, 4分服で投与した。3日後、自・他覚症状が著明に改善し、7日後炎症症状が消失したので摘除した。副作用なし。

症例13 24才 男 以前から、前額部に無痛性結節があったが、4日前より疼痛を訴えるようになった。発赤を伴った小指頭大の結節で波動をふれた。Pivampicillin を1日1,000mg, 4分服で投与した。4日後に発赤などの炎症症状が消失した。副作用なし。

(5) 感染術創……2例に使用し、2例ともに有効の成績がえられた。症例14では感受性(卍)の黄色ブドウ菌、症例15では感受性(+)の表皮ブドウ菌が分離され、これらが起炎菌と考えられた。

症例14 32才 男 4年前よりベーチェット病で治療を受けていた。下腿の結節性紅斑様皮疹の生検を行なったところ、4～5日後頃より排膿をきたし始めた。Pivampicillin を1日1,000mg, 4分服で投与した。4日後には、潰瘍を残していたが、自・他覚症状の改善が明らかに認められた。副作用なし。

症例15 51才 男 レントゲン皮膚炎切除部に2次感染をきたした。Pivampicillin を1日750mg, 3分服で投与した。6日後に略治した。副作用なし。

(6) そのほかの疾患……毛嚢炎および化膿性汗腺炎の各1例に使用し、2例ともに著効の成績がえられた。2例とも感受性(卍)の表皮ブドウ菌が分離され、これらが起炎菌と考えられた。

症例16 42才 男 約2年前より、後頭部に痛みのある丘疹を生じ、軽快、再発をくりかえしてきた。毛嚢一致性、米粒大前後、中心部に膿疱を有する発赤の強い丘疹が多発。

Pivampicillin を1日1,000mg, 4分服で投与した。4日後、自・他覚症状の改善を認めたが、胃部不快感のため500mgに減量したところ、胃部不快感は消失し、7日後に皮疹は治癒した。

症例17 33才 女 約2カ月前より、左腋窩に有痛性結節を多発した。圧痛があり、ときどき排膿をみた。

Pivampicillin を1日1,000mg, 4分服で投与した。3日後には自・他覚症状が著明に改善し、7日後には略治した。投与終了翌朝より本剤によると思われる中毒性紅

斑を全身に生じた。副腎皮質ホルモンを5日間投与したところ消失した。

2) 投与量と臨床効果 (Table 3)

投与量と臨床効果との関係を見ると、1,000mg 投与群では、著効5例、有効4例、750mg投与群では、著効3例、有効1例、500mg投与群では、著効1例、有効2例、やや有効1例では明らかな相関は認められない。

3) 投与量と副作用 (Table 4)

投与量と副作用との関係についてみると、1,000mg 投与群のみに胃腸障害2例と発疹1例が認められた。胃腸障害は、上腹部不快感および胸やけで、これらは一過性で、中止もしくは減量によって消失した。

たとえば、症例16では、1日投与量 1,000mg を 500mg に減量し、食直後内服を厳守させたところ、症状は消失し、投与を継続することができた。

発疹は、症例17において Pivampicillin の7日間投与を終了した翌日に生じた全身の播種性紅斑として認められた。本症例は、過去に Penicillin 投与を受けていたが、それによって薬疹を生じた既往は認められなかった。

4) 起炎菌のディスク感受性試験と臨床効果 (Table 5)

病巣より分離、同定された起炎菌と考えられる細菌には、黄色ブドウ球菌11例と表皮ブドウ球菌6例の2種類があったが、これら両者の Ampicillin 感受性には特別に有意な差は認められなかった。

Table 3 Correlation between clinical effects and daily doses

	Excellent	Good	Fair	None
500mg/day	1	2	1	0
750mg/day	3	1	0	0
1,000mg/day	5	4	0	0

Table 4 Correlation between side effects and daily doses

	500	750	1,000mg/day
Epigastric discomfort	0	0	2
Exanthema	0	0	1

Table 5 Correlation between clinical effects and sensitivity of causative organisms

Sensitivity (disc) \ Clinical effects	Excellent	Good	Fair	None
+++	8	4	0	0
++	1	0	1	0
+	0	3	0	0
-	0	0	0	0

これら両菌の三濃度法によるディスク感受性と臨床効果との関係を見ると、感受性(卅)では、著効8例、有効4例と著効例が比較的多かった。感受性(卅)では、著効1例、やや有効1例の成績がえられた。感受性(十)では3例ともすべて有効であった。

以上から、ディスク感受性と臨床効果との間には一定の相関性があるようにみえる。しかし、感受性(十)でも有効例がみられたので、感受性が低い例に対しても、その適応を必ずしも否定することはできないと思われる。

3. 考 案

以上の成績を総括すると、17例中、著効9例、有効7例、やや有効1例で、有効以上を有効例とすると、有効率は94%となり、症例数は少ないが非常に高い。

癌5例では、著効2例、有効3例であったが、このうちの有効例は切開併用例であるため評価を一段階低くしたことは前述のとおりである。

膿疱性痤瘡では、有効1例、やや有効1例と、ほかの疾患に比べて有効率がやや低かった。膿疱性痤瘡の場合、病変中から分離された表皮ブドウ球菌は必ずしも、その起炎菌ではない可能性もあるので、その点の考慮が必要と思われる。

投与量と臨床効果とでは、500mg 投与群と 1,000mg 投与群との間に明らかな有意差が認められなかったため、500mg 投与でも効果の発揮に十分な血中濃度および組織内濃度をえることができるものと思われる。

副作用では、胃腸障害と発疹とがみられたが、胃腸障害は、投与量と投与方法とに関係があり、これらを適切にすることによって防止することができるように思われる。発疹は投与8日目に生じ、アレルギー性の機転の成立が考えられたので、今後、この点に関する留意が必要と思われる。

なお、臨床機能検査については、今回、外来患者を対象としたため、実施しなかった。

ディスク感受性と臨床効果の間には相関性が認められたが、感受性が(十)と低いものにも有効例があったので、その適応を必ずしも否定できないと思われることは上述したとおりである。

以上のことから、Pivampicillin が膿皮症に対し、すぐれた効果を発揮することが明らかにされたが、このことは、本剤の吸収がよく、その血中濃度および組織内濃度が、従来の Ampicillin に比べて、一層高くなることによるものではないかと推察される。

4. ま と め

Pivampicillin を各種膿皮症に対して使用し、以下の結果がみられた。

1) 各種膿皮症17例に使用し、著効9例、有効7例、やや有効1例で、有効率94%と、すぐれた臨床効果が認められた。

2) 投与量(1日500mg, 750mg, 1,000mg)と臨床効果との間には、明らかな相関性は認められず、1日量500mg投与でも十分な臨床効果が認められた。

3) 1日量1,000mg投与群に、胃腸障害2例と発疹1例とが認められた。胃腸障害は、一過性で減量と食直後服薬の厳守により消失した。発疹は播種性紅斑で投与

8日目に発現した。

4) ディスク感受性と臨床効果との間には、一定の相関が認められたが、低感受性のものでも必ずしもその臨床効果を否定することはできないと考えられた。

参 考 文 献

- 1) 第21回日本化学療法学会シンポジウム
Pivampicillin, 昭和48年6月21日(札幌市)

CLINICAL EVALUATION OF PIVAMPICILLIN IN PYOGENIC SKIN DISEASES

ISAO ARAKI, CHIDORI ASAGAMI
and HIDESUKE FUJITA

Department of Dermatology, Yamaguchi University School of Medicine
(Director: Prof. HIDESUKE FUJITA)

Pivampicillin, a new active ampicillin ester, was administered orally to 17 patients of pyoderma consisting of 5 cases of furuncle, 4 of impetigo contagiosa, 2 of acne postulosa, infected atheroma and infected operation wound, and 1 of hidradenitis suppurativa and folliculitis, at a daily dose of 500, 750 or 1,000mg for 4~12 days, and following results were obtained.

- 1) The drug showed excellent efficacy in 9 cases, good in 7 and fair in 1 and the effective ratio was 94%.
- 2) The correlation between clinical effects and daily doses was indistinct.
- 3) The side effects were seen in 3 of the cases administrated at the daily dose of 1,000mg, epigastric discomfort in 2 cases and rash in one.
- 4) As the causative bacteria, 11 *Staphylococcus aureus* and 6 *Staphylococcus epidermidis* were obtained from all lesions and their sensitivities for ampicillin were excellent in 12 cases, moderate in 2 and fair in 3. There was a significantly positive correlation between clinical effects and sensitivity of these bacteria.