

Pivampicillin の眼科的応用のための基礎的ならびに臨床的検討

大石正夫・今井正雄・高橋篁子
滝沢元・本山まり子

新潟大学医学部眼科学教室
(主任：岩田和雄教授)

田中幹人
新潟鉄道病院眼科

Pivampicillin は新しい経口用合成 PC で、Amino-benzyl penicillin の pivaloyloxymethyl ester よりなる。経口投与されると生体内で速やかに ABPC に加水分解されて、ABPC そのものとして抗菌作用を発揮する。

本剤の特徴は、消化管からの吸収性にすぐれており、同量の ABPC 内服時に比べて約3倍の血中濃度がえられ、各臓器内へも高濃度に移行することである。

私共は今度、本剤の眼感染症に対する臨床応用のために、2~3の基礎的実験を行ない、さらに臨床的検討を行なったので、以下にその成績を報告する。

I 抗菌作用

Pivampicillin はそれ自体抗菌力を有せず、体内で ABPC に分解して ABPC として抗菌作用をあらわす。そこで、眼感染症の主なる起炎菌に対する ABPC の抗菌作用を、化学療法学会標準法にしたがって検査するに、Table 1 のごとくである。

ABPC は、グラム陽性菌ならびに緑膿菌を除くグラム陰性菌に高感受性を示して、広い抗菌スペクトルを有することがわかる。

他の PC 諸剤と比べると、グラム陽性菌には PC G

に類似の抗菌力を示し、グラム陰性菌には PC 剤中もっともすぐれている。

II *Staph. aureus* 感受性

眼感染症患者から分離した *Staphylococcus aureus* 40 株について Ampicillin の感受性を検査し、同時に PC G、Dimethoxyphenyl PC (DMPPC) と比較検討した (Fig. 1)。

ABPC では $\leq 0.1 \sim > 100$ mcg/ml の広い範囲に分布しており、分布の山は 6.3 mcg/ml にあって 16 株、40% がこれをしめている。そして ≤ 0.1 mcg/ml および 50 mcg/ml にも小さい分布の山がみられ、3 峰性を示している。

これは PC G の感受性分布と同様の傾向で 50 mcg/ml 以上耐性株では両剤とも完全交叉耐性を示す。

DMPPC では 1.6~6.3 mcg/ml のせまい範囲に分布し、PC G に比べて低濃度側では感受性株はより少ないが、後剤の耐性株にも感受性を示すことがわかる。

III 血中濃度

健康成人 5 名に、Pivampicillin 500mg を 1 回内服させた後、血中濃度の経時的推移を検査した。対照として

Table 1 Antimicrobial spectrum of various antibiotics

Organisms	No. of strains	ABPC (mcg/ml)	PCG (u/ml)	PEPC (u/ml)	PPPC (u/ml)	DMPPC (mcg/ml)	MPIPC (mcg/ml)	MCIPC (mcg/ml)
Koch-Weeks bacillus	4	2.5	3~5	2.5	5	25	1.0	5.0
Morax-Axenfeld diplobacillus	7	0.001~0.025	2.5~5	0.31	0.1~0.2	0.1~0.2	0.25	1.0
Pneumococcus	8	0.025~1.0	0.02~0.63	0.08~10	0.1~10	0.2~25	0.05~25	0.25~25
Corynebacterium diphtheriae	4	0.1~0.25	0.16~0.31	0.31~0.63	0.5	3.125	1.0	2.5
Gonococcus	1	0.1	0.02	0.08	0.025	0.8	0.25	0.25
Streptococcus	4	0.05~1.0	0.005	0.02~10	0.05~5	0.2~25	0.01~25	0.05~25
Staphylococcus	4	0.01~100	0.02~>100	0.02~>100	0.1~25	0.1~1.6	0.25~0.5	0.25~2.5
Pseudomonas	2	>100	>1,000	>1,000	>100	>100	>100	>100

ABPC 500mg を Cross over して血中濃度を測定，比較した。

濃度測定には *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層カップ法により，血清の稀釈および標準曲線は phosphate Buffer (pH 6.6) を用いた。

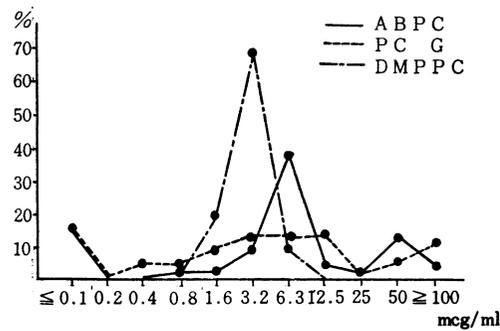
成績は Fig. 2 ならびに Table. 2 に示すごとくである。

Pivampicillin では，peak は1時間後にあつて，4.4~18.0mcg/ml，平均 8.9mcg/ml を示し，以後比較的速やかに減少して，6時間後では<0.1~0.36mcg/ml，平均 0.2mcg/ml の濃度を示した。

ABPC では，peak はやはり1時間後にみられ，平均 6.2mcg/ml で，6時間後までに 0.18mcg/ml に減少している。

両剤を比較するに，時間的濃度推移はほぼ，類似の傾向であるが，各時間値は Pivampicillin の方がより高濃度に移行しており，peak 時で1.5倍，2時間値では1.6倍，ABPC より高い血中濃度を示している。

Fig 1 Sensitivity of *Staph. aureus* (40 strains)



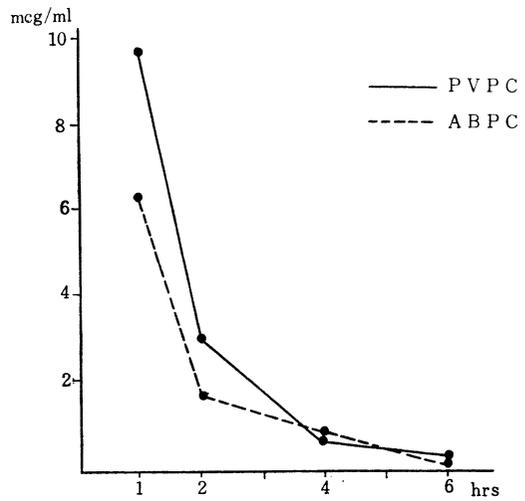
mcg/ml	≤ 0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	≥ 100
ABPC	7 (17.5)			1 (2.5)	1 (2.5)	4 (10.0)	16 (40.0)	2 (5.0)	1 (2.5)	6 (15.0)	2 (5.0)
PCG	7 (17.5)		2 (5.0)	2 (5.0)	4 (10.0)	5 (12.5)	5 (12.5)	6 (15.0)	1 (2.5)	3 (7.5)	5 (12.5)
DMPPC					8 (20.0)	28 (70.0)	4 (10.0)				

すなわち，Pivampicillin 経口投与後速やかに高い血中濃度がえられ，かつ同量の ABPC の約1.5~1.6倍の高濃度を示すことが知られたもので，本剤の吸収がすぐれていることがわかったものである。

IV 眼内移行

本剤を経口投与した際の眼内移行の状態につき検査した。実験は白色成熟家兎（体重2.5kg前後）を用い，Pivampicillin 50mg/kg をネラトンカテーテルで直接胃腔内に注入した。その後経時的に前房水および血液を採

Fig. 2 Blood concentration (oral administration of 500 mg)



Hour	1	2	4	6
PVPIC	8.9	3.0	0.86	0.2
ABPC	6.2	1.92	0.91	0.18

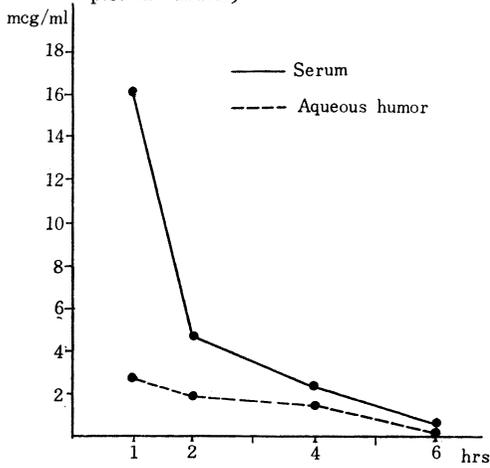
(mcg/ml)

Table 2 Blood concentration of PVPC and ABPC (500mg p.o.)

Case	Sex, Age	Hour	1		2		4		6	
			PVPC	ABPC	PVPC	ABPC	PVPC	ABPC	PVPC	ABPC
A	♀ 20y.		4.4	4.2	1.7	2.1	0.6	1.45	<0.1	0.34
B	♀ 20		8.9	7.9	2.1	2.2	0.4	0.83	<0.1	<0.1
C	♀ 20		18.0	11.8	5.4	1.55	0.7	0.1	0.32	<0.1
D	♀ 19		13.1	5.3	3.1	1.4	1.65	0.5	0.34	0.34
E	♀ 20		7.6	0.9	2.8	2.34	0.93	1.69	0.36	0.2
Average			8.9	6.2	3.0	1.92	0.86	0.91	0.2	0.18

(mcg/ml)

Fig. 3 Aqueous humor and serum level (50mg/kg p.o. in rabbits)



Hour \ Tissue	1	2	4	6
Aqueous humor	2.9	2.05	1.72	0.28
Serum	16.2	5.1	2.6	0.5
A./S.(%)	17.9	40.2	66.0	58.0

(mcg/ml)

取して、前記と同様の方法で濃度測定を行なった。

成績は2~3眼の平均値であらわした。

1) 前房内移行

前房内へは1時間後すでに2.9mcg/mlのpeakに達し、以後漸減して2時間後も2.05mcg/mlの移行を認め、6時間では0.28mcg/mlを示した。

同時に測定した血中濃度は1時間後peak値16.2mcg/mlがえられ、以後速やかに減少して6時間では0.5mcg/mlであった。

前房/血清比は、房水内濃度のpeak時では17.9%で、経時的に増加して40.2~66.0%を示した。

この成績を、先に私共が報告したABPC 50mg/kg経口投与時のものと比較するに、ABPCでの前房内移行は、2時間がpeakで1.4mcg/mlをあらわし、4時間値、0.5mcg/ml、6時間0.2mcg/mlであった。

すなわち、Pivampicillin経口投与による前房水内移行は、ABPCに比べてより速やかに高濃度がえられ、peak時ではABPCの約2倍の高い移行濃度を示したもので、先の人における血中濃度と同様、Pivampicillinの吸収性ならびに臓器内移行のすぐれていることを示唆するものであった。

次に前房水内濃度のpeak時に眼球摘出して眼組織内濃度を測定した。

1) 眼組織内濃度

Fig. 4 Ocular tissue concentration of pivampicillin (1 hour after 50mg/kg p.o., rabbits)

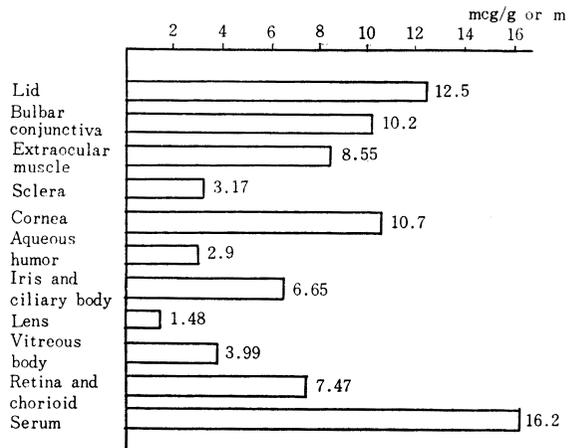
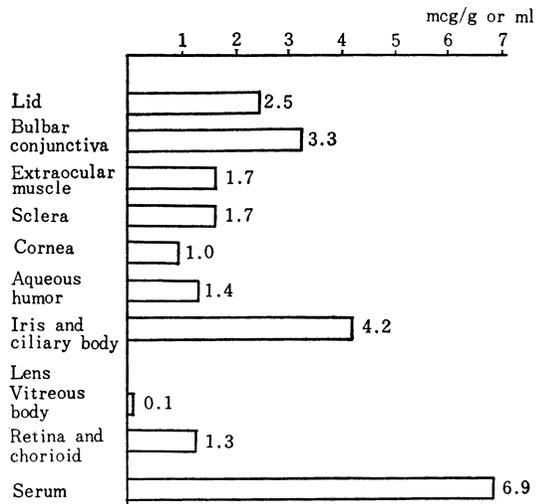


Fig. 5 Ocular tissue concentration of ABPC (2 hours after 50 mg/kg p.o., rabbits)



家兔にPivampicillin 50mg/kgを経口投与して1時間後の眼組織内濃度は、Fig. 4に示すごとくである。

眼瞼にもっとも高濃度12.5mcg/gがえられ、ついで角膜10.7mcg/g、球結膜10.2mcg/g、外眼筋8.55mcg/gで外眼部に多く移行している。眼内部では網脈絡膜7.47mcg/g、虹彩毛様体6.65mcg/g、硝子体3.99mcg/mlで、かなり高濃度の移行が認められた。

すなわち、Pivampicillinは全身投与により、外眼部組織へ高濃度に移行するが、眼球内部へもかなり良好な移行を示すことが知られたものであった。

これを先に私共が報告した、ABPC 50mg/kg内服時の前房水内濃度のpeak時、2時間における眼組織内濃度(Fig. 5)と比較するに、いずれの組織においてもPivampicillinの方が高値を示し、眼瞼ではABPCの約5倍、角膜では約7倍、網脈絡膜5.7倍、硝子体では

約40倍の高濃度を示している。

以上、Pivampicillin の眼組織内濃度は、ABPC に比べてきわめて良好であることがわかったものであった。

以上の基礎的検討成績から、Pivampicillin は生体内で作用する ABPC として、広域性抗菌スペクトルを有し、経口投与により血中濃度は ABPC より高く、眼組織内濃度もきわめて良好であることが知られたものであ

る。

したがって外眼部感染症にはもちろん、眼球内部の感染症にたいしても、ABPC よりすぐれた効果が期待されるものと考えられる。

以下に臨床成績について述べる。

Table 3 Clinical results of pivampicillin

Case No	Age & sex	Diagnosis	Organisms	PVPC administration			Effect	Side effect
				Daily dosage	Days of administration	Total dose		
1	5. ♀	Both external hordeolum	<i>Staph. aureus</i>	125mg×4	3	1.5g	+	—
2	40. ♂	Right "	"	"	3	1.5	+	"
3	42. ♂	"	<i>Staph. epidermidis</i>	"	3	1.5	+	"
4	31. ♂	"	<i>Staph. aureus</i>	250×4	4	4.0	+	"
5	25. ♂	"	"	125×4	4	2.0	+	"
6	34. ♀	"	"	250×4	3	3.0	—	"
7	22. ♂	"	"	125×4	3	1.5	+	"
8	16. ♂	"	"	250×4	4	4.0	+	"
9	39. ♀	Left "	<i>Staph. epidermidis</i>	125×4	3	1.5	+	"
10	15. ♂	"	"	"	3	1.5	+	"
11	28. ♂	"	"	"	4	2.0	+	"
12	37. ♂	"	"	250×4	1	0.5	Undetermined	Anorexia Nausea
13	46. ♂	"	"	125×4	3	1.5	+	—
14	22. ♂	"	"	250×4	5	2.0	+	"
15	29. ♀	"	"	"	4	4.0	+	"
16	27. ♀	Right internal hordeolum	<i>Staph. aureus</i>	125mg×4	3	1.5	+	"
17	32. ♀	"	"	250×4	4	4.0	+	"
18	21. ♂	Left "	"	"	4	4.0	+	"
19	62. ♂	Left lid abscess	<i>Staph. aureus</i>	"	7	7.0	+	"
20	56. ♀	Right acute dacryocystitis	"	"	7	7.0	+	"
21	32. ♀	"	"	"	4	4.0	+	Rash
22	47. ♂	Left corneal infiltration	<i>Staph. epidermidis</i>	"	6	6.0	+	—
23	59. ♀	Left corneal ulcer	<i>Staph. aureus</i>	"	5	5.0	+	"
24	36. ♀	"	<i>Pneumococcus</i>	"	8	8.0	+	"
25	62. ♀	Right tenonitis	<i>Staph. epidermidis</i>	"	12	12.0	+	"
26	18. ♂	Right orbital phlegmon	<i>Peptostreptococcus</i>	"	11	11.0	+	"
27	62. ♂	"	"	"	7	7.0	+	"

V 臨床成績

症例は Table 3, 4 に示す27例である。

これらに対して、Pivampicillin カプセル (ABPC 125mg (力価) に相当) を1回1または2カプセル、1日4回、計4カプセル (ABPC 0.5g に相当) または8カプセル (ABPC 1.0g に相当) を内服させた。

外麦粒腫は、15例で、分離された原因菌は、*Staph. aureus* および *Staph. epidermidis* である。1日4カプセル (ABPC 0.5g) 例は9例で、3~4日間、総量1.5~2.0g 投与で全例有効に作用している。1日8カプセル (ABPC 1.0g) 内服例は6例で、不明の1例をのぞき他の5例は3~5日間、総量3.0~5.0g で4例に有効であった。

内麦粒腫3例では1例は1日4カプセル、残り2例には1日8カプセルを投与し、3例とも3~4日間で有効であった。

眼瞼膿瘍の1例は *Staph. aureus* によるもので、1日8カプセル内服、7日間で7.0g を用いて眼瞼の化膿巣は吸収、治癒に至った。

急性涙囊炎は2例で、うち1例から *Staph. aureus* を検出した。1日8カプセル、4、7日間で4.0、7.0g を用いて涙囊部皮膚の発赤、腫脹は著しく軽減して治癒している。

角膜浸潤の1例は、結膜囊から *Staph. epidermidis* を証明した。本剤内服に、眼局所にFAD点眼を併用して、6日までに角膜浸潤巣は消退治癒した。

角膜潰瘍の2例中、1例は *Staph. aureus*、他の1例は *Pneumococcus* が検出された。眼局所には1%アトロピン点眼に、自製の0.5% ABPC 水溶液の点眼を行な

い、全身的に Pivampicillin 1日8カプセルを内服せしめた。5、10日までに5.0、8.0g を投与して、潰瘍は角膜片雲をのこして消失し、有効に作用している。

テノン氏囊炎は、結膜囊からの培養で *Staph. epidermidis* 陽性であったもので、本剤1日8カプセル投与により、眼痛は速やかに消失し、眼瞼の腫脹、発赤、球結膜充血および眼球の軽度突出など自、他覚症状も軽減して、12日間、12.0g を用いて有効であった。

眼窩蜂窠織炎2例のうち1例は眼窩切開により排膿した膿の嫌気培養で、*Peptostreptococcus* が陽性であったものである。1日8カプセル投与で、下熱、血沈促進の正常化、白血球数増多の減少等全身症状の好転とともに、眼病変の著明な改善が認められ、11日間、11.0g を用いて有効に作用した。他の1例には7日間、7.0g 投与により効果が認められている。

副作用として食欲不振と悪心、および発疹が各1例にみられた。食欲不振の症例は、1日8カプセルを投与、1日目に悪心、嘔気を訴えたので投薬を中止した。中止後これら症状は消失している。発疹の例は1日8カプセル、4日間で内服させて臨床症状の改善が認められたので投与を中止したところ、中止4日目に全身にじん麻疹型の発疹を発症した。皮膚科診断では表疹であるが、Pivampicillin との関係は不明であるとのことであった。

GOT, GPT 検査は、症例25 (12日間、12g) および症例26 (11日間、11g) の2例に施行したが、Pivampicillin 投与前、投与中および投与終了後を通じて異常な変化はみられなかった。その他の症例では、とくに肝機能検査は行っていない。

その他のアレルギー反応等重篤なものは1例もみられなかった。

以上全27例の臨床効果を一括するに、Table 4 のごとくなる。

著効3、有効22、無効1および不明1の成績で、著効、有効合はせて25例で、有効率92.6%であった。

以上の Pivampicillin の眼感染症に対する効果を、先に私共が報告した ABPC の成績を参考に、比較検討してみたい。

軽症に属する外、内麦粒腫には、ABPC は通常1日250mg × 4、計1.0g 投与が行なわれて3~6日間に3.0~6.0g が用いられているが、Pivampicillin では一部の症例に1日4カプセル(0.5g) が投与され、3~4日、1.5~2.0g で効果が認められている。また眼瞼膿瘍、角膜潰瘍、眼窩蜂窠織炎など重篤な症例に対しては、ABPC は大部分が1日、500mg × 4、計2.0g が用いられているが、Pivampicillin では1日8カプセル(1.0g) の投与で十分の効果があげられている。

Table 4 Clinical results of pivampicillin

Diagnosis	No. of cases	Effect			
		++	+	-	Undetermined
External hordeolum	15	2	11	1	1
Internal hordeolum	3		3		
Lid abscess	1		1		
Acute dacryocystitis	2		2		
Corneal infiltration	1		1		
Corneal ulcer	2		2		
Tenonitis	1		1		
Orbital phlegmon	2	1	1		
Total	27	3	22	1	1

これら2剤の比較検討には二重盲検法によることが妥当ではあろうが、先に述べた Pivampicillin と ABPC の血中濃度、眼組織内濃度の比較成績と考え合わせて、以上の臨床結果から一応、Pivampicillin は ABPC の半量でほぼ同等の臨床効果が期待できる場合がありうると考えられたものである。

このように、より少量投与でよいことは、副作用防止の上にも有利に影響してくるもので、今後さらに症例をまして検討したいと思う。

む す び

Pivampicillinの眼科的応用のために行なった、2～3の基礎的ならびに臨床実験成績を要約すれば以下のようになる。

1. 本剤は生体内で ABPC として作用し、グラム陽性、陰性菌に広い抗菌スペクトルを示す。

2. *Staphylococcus aureus* 40株の ABPC 感受性は、 $\leq 0.1 \sim > 100$ mcg/ml の広い範囲に分布して、分布の山は 6.3mcg/ml にあって16株、40%がこれをしめていた。

3. 健康成人に Pivampicillin 1回500mg 経口投与後の血中濃度は、1時間後 peak 8.9mcg/ml がえられ、6時間後も測定可能であった。Cross over にて測定した ABPC 500mg 内服時に比べて、peak 時で Pivampicillin は約1.5倍高濃度を示した。

4. 家兎に 50mg/kg を経口投与した際の前房内濃度

は、1時間後 2.9mcg/ml の peak に達し、6時間後 0.28mcg/ml を示した。

同様投与後、1時間における眼組織内濃度は、外眼部および眼球内部組織に良好な移行を認めた。

5. 外麦粒腫15例、内麦粒腫3例、眼瞼膿瘍1例、急性涙囊炎2例、角膜浸潤1例、角膜潰瘍2例、テノン氏囊炎1例および眼窩蜂窠織炎2例の計27例に本剤を内服投与して、3例著効、22例に有効に作用した。

6. 副作用として全27例中、胃腸障害1例、発疹1例がみられたが、その他のアレルギー反応等重篤なものはみられなかった。

擱筆に臨み、岩田教授の御校閲を感謝します。なお、貴重な供試剤の提供をうけた日本エム・エス・デイ・K.K. に厚くお礼申し上げます。

本論文の要旨は、第21回日本化学療法学会総会（札幌、昭和48年6月21、22日）にて発表した。

文 献

- 1) 三国政吉, 田中幹人: Aminobenzyl Penicillin (Viccillin) の眼科的応用. J. Antibiotics 15: 393~396, 1962
- 2) 大石正夫, 今井正雄, 高橋篁子, 滝沢元: Saicillin (Ampicillin) の眼科的応用. 眼臨 15: 1097~1102, 1971

OPHTHALMIC USE OF PIVAMPICILLIN

MASAO OISHI, MASAO IMAI, TAKAO TAKAHASHI, HAJIME TAKIZAWA
and MARIKO MOTOYAMA

Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine

MIKITO TANAKA

Department of Ophthalmology, Niigata Railway Hospital

Laboratory and clinical experiments were performed on pivampicillin in ophthalmological field, and the results obtained were as follows.

1. Pivampicillin is rapidly hydrolyzed to ampicillin (ABPC) in the body. ABPC showed a broad antimicrobial spectrum against bacteria causing ocular infection.
2. The ABPC sensitivity was examined on 40 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from the patients of eye infection, and it distributed in the range of $\geq 0.1 \sim > 100$ mcg/ml. The peak of the distribution was seen at 6.3 mcg/ml in 40% of the strains.
3. Blood concentration of pivampicillin following an oral administration of 500mg to healthy adults, reached its peak level (8.9mcg/ml) after 1 hour, and gradually decreased to 6 hours (0.18mcg/ml). A cross over study was performed with ABPC, and the peak blood level of pivampicillin was 1.5 times higher than that with ABPC.
4. Following an oral administration of 50mg/kg rabbit, the aqueous levels were observed from 1 hour to 6 hours, and the peak level was obtained after 1 hour (2.9mcg/ml). Aqueous/serum ratio was 17.9-66.0%. Ocular tissue concentrations at 1 hour after an oral administration of 50mg/kg were high in the eyelid, conjunctiva, cornea, extraocular muscles, retina, chorioid, iris and ciliary body, while low in vitreous body, sclera and crystalline lens.
5. Oral administration of 125-250mg pivampicillin 4 times daily revealed good therapeutic effects in 25 cases out of 27 cases of ocular infections, such as hordeolum, lid abscess, acute dacryocystitis, corneal infiltration, corneal ulcer, tenonitis and orbital phlegmon.
6. As side effects, gastrointestinal disorder and rash were experienced in each case, but no other severe ones were noticed.