

## 眼科領域における Pivampicillin の臨床的検討

徳田 久 弥・葉 田 野 博

杏林大学眼科学教室（主任：徳田久弥教授）

萱 場 忠 一 郎

いわき市立常磐病院眼科

## はじめに

今回登場した Aminobenzyl-Penicillin 類似の新抗生剤 Pivampicillin は, Aninobenzyl-Penicillin の pivaloyloxymethyl ester である。本剤は, そのため吸収性がよく, 生体内では速やかに nonspecific esterase の作用により Aminobenzyl-Penicillin に加水分解されるといわれ, その血中濃度は Aminobenzyl-Penicillin の内服の際の血中濃度の約 3 倍以上に達するといわれている<sup>1)</sup>。私共は, この新抗生剤 Pivampicillin を臨床的に使用し, 若干の知見をえたので, その成績を報告する。

また臨床治験に先立ち, 基礎的検討も若干行なったので併せて, その成績もここに報告する。

## I 細菌学的検討

昭和48年度, 眼病巣より分離した病原性ブドウ球菌30株に対する Pivampicillin および Aminobenzyl-Penicillin の感受性を検討した。実験方法は学会標準法によった。その成績は Table 1, 2 のごとくである。100mcg/ml 以上の MIC を示す菌は Pivampicillin および Aminobenzyl-Penicillin とも 5 株あり, 両者の交叉耐性が認め

られた。

また, MIC 分布をみると  $\leq 0.2$ mcg/ml から  $>100$  mcg/ml までの間に広く散在し, Pivampicillin は Aminobenzyl-Penicillin とほぼ同様の抗菌力であることが知られた。

## II 家兎の血清および房水内濃度

3 kg 前後の白色家兎に Pivampicillin 100mg を経口

Table 1 Pivampicillin and ABPC susceptibility of 30 strains of pathogenic *Staphylococcus* mcg/ml

Strain	Pivampicillin	ABPC	Strain	Pivampicillin	ABPC
1	>100	>100	16	$\leq 0.2$	0.39
2	$\leq 0.2$	$\leq 0.2$	17	6.25	1.56
3	6.25	6.25	18	$\leq 0.2$	0.39
4	50	3.12	19	12.5	0.78
5	6.25	1.56	20	$\leq 0.2$	$\leq 0.2$
6	100	25	21	12.5	25
7	0.39	$\leq 0.2$	22	$\leq 0.2$	$\leq 0.2$
8	>100	>100	23	$\leq 0.2$	$\leq 0.2$
9	>100	>100	24	50	6.25
10	$\leq 0.2$	$\leq 0.2$	25	12.5	6.25
11	50	12.5	26	3.12	0.78
12	50	3.12	27	6.25	50
13	50	25	28	12.5	25
14	>100	>100	29	>100	>100
15	0.39	$\leq 0.2$	30	50	25

Table 2 MIC distribution of Pivampicillin and ABPC against 30 strains of pathogenic *Staphylococcus*

Drug	mcg/ml										
	$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
Pivampicillin	7	2	0	0	1	4	4	0	6	1	5
ABPC	7	2	2	2	2	3	1	5	1	0	5

投与し、その後の血清内および房水内濃度を測定した。

測定方法は *Bacillus subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層カップ法によった。

その成績は Table 3 のごとくである。

投与後 1, 2, 3, 4 時間の 4 時点につき血液および

Table 3 Serum and aqueous humour concentrations of pivampicillin in rabbits after administration of 100mg/kg body weight of pivampicillin hydrochloride (mcg/ml)

	1	2	3	4
Serum concentration	9.0	7.5	3.2	0.22
Aqueous humour concentration	0.25	0.24	0.40	0.10
Aqueous humour concentration / Serum concentration (%)	2.7	3.2	12.5	4.5

房水を採取し、その濃度を測定すると、1 時間で血清内濃度は peak となり 9.0mcg/ml を示した。

また、房水内濃度は 1 時間で peak 前より 0.25mcg/ml を示した。各時点における房血比をみると、投与後 1 時間で 2.7%, 2 時間で 3.2%, 3 時間で 12.5%, 4 時間で 4.5% となり、房水内移行は低く、Penicillin 系抗生剤と同一のパターンを示したものと思われる。

### III 臨床的検討

本剤の臨床的治験に先立ち、効果判定基準を次のごとく簡単に定めた。

本剤の投与により炎症症状の軽快治癒したものを著効とし、そのうち本剤の投与経過中、自然排膿または外科的処置を行なったものを有効とした。

また、本剤投与にもかかわらず症状の悪化したものを無効とした。

Table 4 Clinical results of pivampicillin treatment (1)

Case No.	Name	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Daily dose (mg × times)	Duration	Efficacy	Side effect	Micro-organism isolated
1		17	F	50	Hordeolum internum	250×4	3	Good	—	+
2		20	M	56	"	"	3	Excellent	—	
3		14	F	54	"	250×3	5	"	—	
4		34	F	52	"	240×4	5	-do-	—	
5		38	F	57	"	"	3	-do-	—	
6		38	M	70	"	"	3	-do-	—	
7		18	F	64	"	"	2	-do-	—	
8		27	F	56	"	"	5	-do-	—	
9		23	F	54	"	"	3	Good	—	+
10		44	F	62	"	"	4	Excellent	Anorexia	
11		15	M	46	Hordeolum externum	"	4	-do-	—	
12		12	M	36	"	"	5	Good	—	+
13		27	F	39	"	250×3	3	Excellent	—	
14		12	M	41	"	250×4	3	-do-	—	
15		37	M	62	"	"	3	-do-	—	
16		32	F	57	"	"	3	-do-	—	

Table 4 (2)

Case No.	Name	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Daily dose (mg × times)	Duration	Efficacy	Side effect	Micro-organism isolated
17		37	F	49	Hordeolum externum	250×4	3	Excellent	—	
18		48	M	62	"	"	3	"	—	
19		52	M	54	"	"	7	Good	—	+
20		45	M	57.5	Acute chalazion	"	3	Excellent	—	
21		37	F	43	"	"	3	"	—	
22		40	M	72	"	"	4	"	—	
23		42	M	68	Eye-lid cellulitis	"	5	"	—	
24		55	F	71	Orbital cellulitis	"	11	Poor	Pyrosis vomiting	Secretion
25		69	M	63	Ulcers of cornea	"	5	Good	—	+
26		55	F	57	"	"	3	"	—	—
27		18	F	50	"	"	4	"	Anorexia	
28		21	M	48	"	"	6	"	—	
29		23	M	61	"	"	4	Poor	Discomfort of stomach	+
30		59	F	52	Abscess of cornea	"	9	Good	—	—

以上の判定基準は麦粒腫や眼瞼および眼窩蜂窠織炎に適用した。

一方、角膜疾患に対しては症状の軽快、治癒したものを有効、症状の悪化したものを無効とした。

以上の判定基準によって判定し、投与量は原則として1日量を成人には250mg×4回分服とし、その臨床効果を検討した。その成績はTable 4のごとくである。

全症例30例を疾患別に分類し、その臨床効果をみる

とTable 5のごとくである。

無効例は眼窩蜂窠織炎と角膜感染症の2例であり、他の疾患はすべて著効か有効で、その有効率をみると症例30例中著効19例、有効9例で、併せて93.3%を示し、おおむね良好なる成績を示した。

本剤のメリットは同一投与量では、他のAminobenzyl-Penicillinより血中濃度が高く、従って治療効果も高いのではないかという点である。

Table 5 Efficacy of pivampicillin treatment classified by disease

Diseases	Cases	Excellent	Good	Poor
Hordeolum internum	10	8	2	0
Hordeolum externum	9	7	2	0
Acute chalazion	3	3	0	0
Eye-lid cellulitis	1	1	0	0
Orbital cellulitis	1	0	0	1
Ulcer of cornea	5	0	4	1
Abscess of cornea	1	0	1	0
Total	30	19	9	2

Table 6 Duration of pivampicillin treatment

Diseases	Cases	Duration					
		Within 2 days	3	4	5	6	More than 7 days
Hordeolum internum	10	1	5	1	3		
Hordeolum externum	9		6	1	1		1
Acute chalazion	3		2	1			
Eye-lid cellulitis	1				1		
Ulcer of cornea	4		1	1	1	1	
Abscess of cornea	1						1
Total	28	1	14	4	6	1	2

この点に関し著効および有効例で治癒するまでの投与期間をみると Table 6 のごとくで、眼瞼皮膚の疾患では投与期間が3日のものが大部分で、ついで6日間までの投与が多く認められた。この投与期間は、他の抗生剤の場合と同様であり<sup>2)</sup>、経験的には他の Aminobenzyl-Penicillin の1日1g投与の際の投与期間と同様で、特に短縮は認められないように思われる。やはり本剤といえども眼瞼皮膚部の比較的浅在性の感染症に対しても成人では1日量250mg×4回分服にて3日間以上の投与が適当と思われた。また、角膜感染症に対しては治癒するまでの投与期間は3日以上がほとんどであり、家兎の実験による房水内濃度が低いことからみて、投与量をさらに増量する必要があると思われた。

いっぽう、副作用の発現をみると、対象疾患のほとんどが、比較的、浅在性の感染症であり、投与期間も短いため、とくに、臨床検査は施行していないので、自覚的症状のみを検討すると、全症例30例中4例に発現をみ

た。そのすべてが胃腸障害で、食欲不振、胸やけ、嘔吐、胃部不快感であり、症例によっては投薬を中止した場合もあったが、その他には重篤な副作用は認められなかった。これらの副作用の発現率は13.3%であり、その発現頻度は低いものではないと思われる。

次に本剤投与経過中、自然排膿または外科的処置により排膿した際、または病巣よりの分泌物を培養し分離された7例の分離菌の感受性をディスクより検討した。その成績は Table 7 のごとくである。分離された菌は、*Staphylococcus aureus*、および *epidermidis*、*Streptococcus viridance*、*Aerobacter*、*Micrococcus* の5種で Aminobenzyl-Penicillin の感受性は *Micrococcus* をのぞいて、すべて感受性があり、臨床的にも No. 29 の角膜潰瘍で分離菌 *Micrococcus* であった症例は本剤の投与で無効であったが、他の症例は、すべて有効であり、この感受性の成績と一致した。

これら No. 29 をのぞく6例の症例に関しては、本剤

Table 7 Susceptibility of microorganisms isolated to various antibiotics

Disc method (Eiken)

Case No.	Name	Diagnosis	Microorganism isolated	A B P C	P C G	M P I P C	T C	C P	E M	C L M	C E R	S M	K M
1		Hordeolum internum	<i>Staph. epid.</i>	++	+	++	++	++	++	++	++	++	++
9		"	<i>Strept.</i>	+++	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
12		Hordeolum	<i>Staph. aur.</i> <i>Strept.</i>	+++ +++	- -	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+++ +++
19		Hordeolum	<i>Staph. aur.</i>	++	±	+	++	++	++	++	++	±	+
25		Ulcer of cornea	<i>Aerobacter</i> <i>Staph. epid.</i>	+ +++	- -	- +++	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+++ +++
28		"	<i>Staph. epid.</i>	++	-	+++	+++	+++	-	++	+++	+	+++
29		"	<i>Micrococcus</i>	-	-	-	+++	+++	-	-	-	+++	+++

投与の開始が早かった場合、すべて著効の可能性があり、この感受性の検討成績より、本剤は EM よりすぐれているように思われた。

#### IV ま と め

1. 昭和48年度眼病巣より分離した病原性ブドウ球菌30株に対する Pivampicillin の感受性は  $<0.2\text{mcg/ml}$  から  $100\sim >100\text{mcg/ml}$  に広く散在し、 $100\text{mcg/ml}$  以上の MIC を示す菌は5株あり、その抗菌力は Aminobenzyl-Penicillin とほぼ同様であった。

2. 家兎に  $100\text{mg/kg}$  を投与し、その後の血清内および房水内濃度を測定すると、いずれも投与後1時間に peak があり、前者は  $9.0\text{mcg/ml}$ 、後者は  $0.25\text{mcg/ml}$ 、房血比2.7%で房水内移行濃度は低い。

3. 眼感染症30例に本剤を  $250\text{mg}\times 4$  回分服を1日量とし(成人)、治療効果を検討すると、有効率は93.3%を示し、おおむね良好なる成績を示した。また、多くの症例は治癒まで前記の投与量にて3日以上を必要とした。

4. 副作用は重篤なものは認められなかったが、胃腸障害の発現があり、その発現頻度は13.3%であった。

#### 文 献

1) DAEHNE, VON W.; W. O. GODTFREDSSEN, K. ROHOLT

& L. TYBRING: Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. *Antimicrob. Agents & Chemother.*, 1970: 431~437, 1971

- 2) DAEHNE, VON W.; E. FREDERIKSEN, E. GUNDERSEN, F. LVND, P. MØRCH, H. J. PETERSEN, K. ROHOLT, L. TYBRING & W. O. GODTFREDSSEN: Acyloxymethyl esters of ampicillin. *J. Med. Chem.* 13: 607~612, 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, 1971
- 4) SCHMIDH, M. M.; A. HOFSTETTER, P. CARL & W. KECK: Behandlung von Harnwegsinfektionen mit pivampicillin *Münch. Med. Wochenschr.* 114: 1659~1663, 1972
- 5) MALMBORG, A. S.; L. MOLIN & B. NYSTROM: A comparison between pivampicillin, ampicillin and penicillin G in the treatment of acute uncomplicated gonorrhoea. *Chemotherapy (Basel)* 18: 262~268, 1973
- 6) Pivampicillin 資料 三共株式会社 1973
- 7) 徳田久弥, 他: 眼科, 14: 636, 1972

## STUDIES ON A NEW ANTIBIOTIC, PIVAMPICILLIN

HISAYA TOKUDA and HIROSHI HATANO

Department of Ophthalmology, Kyorin University School of Medicine

(Director: Prof. HISAYA TOKUDA)

CHUICHIRO KAYABA

Joban Hospital, Iwaki City

Laboratory and clinical studies on a new antibiotic, pivampicillin, were made with the results as follows;

1. MIC against coagulase positive *Staphylococci* (30 strains) isolated from the ocular suppurative disease was  $\leq 0.2\sim 100\text{mcg/ml}$ . Six out of 30 strains of *Staphylococci* showed MIC of  $100\sim >100\text{mcg/ml}$  to pivampicillin. The same strains showed a resistance to the presence of cross-resistance mechanism.
2. Penetration of the drug into the aqueous humor of rabbits was measured simultaneously with the measurement of serum concentration. Aqueous humor concentration of pivampicillin reached maximum  $0.25\text{mcg/ml}$  1 hour after an oral administration of  $100\text{mg/kg}$  of body weight and maximum serum concentration ( $0.9\text{mcg/ml}$ ) was obtained 1 hour after an oral administration.
3. Thirty cases consisting of hordeolum, ulcus corneae serpens, lid phlegmone etc., were treated with pivampicillin ( $250\text{mg}\times 4/\text{day}$ ) to obtain the following results; Excellent in 19 cases, good in 9 cases, and poor in 2 cases. The effective rate was 93.3%.