

耳鼻咽喉科領域における Pivampicillin に関する 基礎的、臨床的研究

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

I 緒 言

最近の合成 Penicillin 剤の研究開発の動向は、1928年の Fleming の Penicillin 発見以来、画期的な感染症に対する治療効果の反面、Penicillin ショックあるいはアレルギー様副作用の発生の対策が問題となり、さらに Penicillinase 産生による耐性ブドウ球菌の増多に対して耐性ブドウ球菌用 isoxazolyl 系半合成 Penicillin 剤の開発が著しく進歩した。

また、グラム陽性球菌のみならず、グラム陰性桿菌の一部にも抗菌作用を有する Ampicillin に始まったいわゆる broad spectrum の Penicillin 剤が出現してきた。近年の Penicillin 剤の開発の傾向としては、まずグラム陰性桿菌、とくに緑膿菌に対して強力な抗菌力を示す Carbenicillin あるいは Sulbenicillin などが登場してきて大量投与の問題もひき起っており、さらに少量投与ですみやかに高い有効血中濃度がえられ、組織内移行も良好で、副作用の軽減防止にも役立つといわれる吸収性の良好な経口用の半合成 Penicillin 剤の開発が注目を浴びるにいたった。

新抗生物質 Pivampicillin は、1969年デンマークの Leo 社で 6-aminopenicillanic acid の母核にアルキル基の Pivaloyloxymethyl を ester 結合により化学的に合成した新

しい Ampicillin の誘導体として発表された。

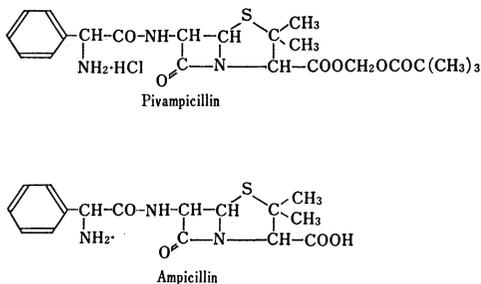
本物質は、それ自体に抗菌力はみとめられないが、経口投与により腸管粘膜組織に存在する nonspecific esterase の作用によりすみやかに生体内で加水分解されて Ampicillin に変化することにより抗菌作用を発揮するといわれている。したがって、Pivampicillin の血中濃度は Ampicillin と同量投与により、その 2、3 倍程度の高い血中濃度がえられる。

Pivampicillin の化学的性状は、白色の結晶性の微細な粉末であり、20℃で水、クロロホルムおよび各種のアルコールに易溶、エーテルに難溶で、水溶液中では酸性側で Ampicillin より安定とされ、アルカリ性側で加水分解を受けるといふ。Pivampicillin の化学構造式は、Fig. 1 に Ampicillin と比較して示したとおりであり、その分子式は $C_{22}H_{30}N_3O_6S$ で示され、また Pivampicillin の分子量は 500.01 で現わされている。

Pivampicillin の毒性については、とくに動物実験で著しい急性および慢性毒性はみとめられず、また本剤のマウス、ラットの胎仔における催奇形性はみとめられないという。

著者は、今回本剤に関して耳鼻咽喉科領域において基礎的ならびに臨床的検討を加えた結果、きわめて良好な成績がえられたので、その概略を報告する。

Fig. 1 Comparison of chemical structures of pivampicillin and ampicillin



II 基礎的検討

新合成 Penicillin 剤 Pivampicillin に関して、経口投与後の血中濃度の時間的消長を Ampicillin と比較検討すると同時に、Pivampicillin の組織内移行濃度を血清濃度と平行して調べた。

1) 血中濃度

i) 実験方法：Pivampicillin の血中濃度の測定方法は、健康成人（肝、腎機能検査値正常）3 例に cross over にて早朝空腹時に Pivampicillin 250mg および 500mg をそれぞれ経口投与をおこない、血中濃度の時間的推移を bioassay で追跡検討した。すなわち Pivampicillin 250 mg あるいは 500mg を経口投与後、30分、1時間、2時間、4時間および6時間ごとに肘静脈から経時的に採

血をおこなった。その分離血清について、standard を phosphate buffer (pH 7.2) にて希釈し、*Bacillus subtilis* を標示菌とした Mycin assay agar を使用し、薄層カップ法で生物学的検定法により Pivampicillin の血中における活性値を測定した。

なお Ampicillin 500mg 経口投与後の血中濃度は、前記の同条件で測定をおこない、Pivampicillin 500mg 経口投与後のそれと比較検討した。

ii) 実験成績：Pivampicillin 250mg 経口投与後の健康成人における血中濃度の時間的推移は、Table 1 および Fig. 2 に示したとおり、Pivampicillin 250mg 経口投与後の3例平均値が投与30分後に 2.1mcg/ml の活性値を測定し、ついで1時間後には 3.4mcg/ml と上昇がみられ血中濃度の最高値に達した。Pivampicillin 投与

2時間後に 2.5mcg/ml と血中から減少し始め、さらに4時間後には 1.6mcg/ml と低くなり、投与6時間後には 0.6mcg/ml と著しく血中濃度は消失した。

Pivampicillin 500mg 経口投与後の血中濃度の測定実績は、Table 2 および Fig. 3 に示したとおり、前記 250mg の場合の同症例による cross over で経口投与30分後に 4.2mcg/ml と比較的高い活性値がえられ、ついで1時間後には 9.3mcg/ml と高い血中濃度の上昇がみられピークに達した。なお Pivampicillin 投与2時間後にはいぜん 6.3mcg/ml と高値を示しており、しかし4時間後には 2.6mcg/ml と血中から減少傾向がみとめられ始め、さらに投与6時間後には 1.4mcg/ml と消失した。

Pivampicillin 250mg および 500mg 内服後の血中濃

Table 1 Serum concentration after a single oral administration of pivampicillin in normal adults (250mg, p.o.)... cross over

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum level (mcg/ml)				
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	M. M.	33	M.	65	1.8	3.5	2.5	1.8	0.8
2	T. K.	26	M.	66	2.4	3.0	2.6	1.6	0.4
3	K. S.	27	F.	46	2.0	3.8	2.4	1.4	0.6
Average					2.1	3.4	2.5	1.6	0.6

Fig. 2 Serum concentration after a single oral administration of pivampicillin in normal adults (250mg, p.o.)... average of 3 cases

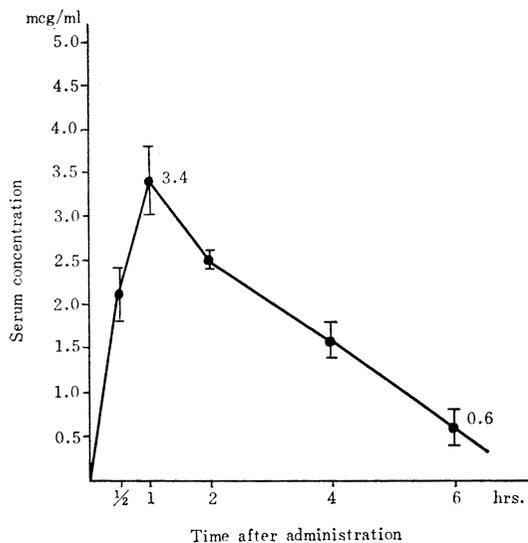
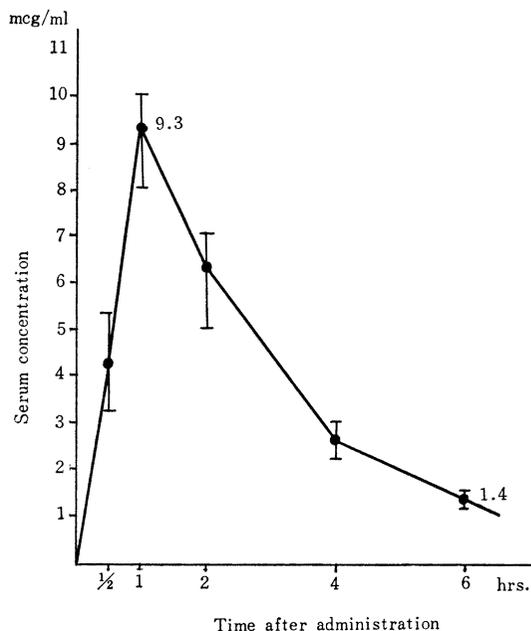


Fig. 3 Serum concentration after a single oral administration of pivampicillin in normal adults (500mg, p.o.)... average of 3 cases



度の比較は、Fig. 4 に示したとおり、500mg 投与時の血中濃度が 250mg の場合のほぼ 2 倍程度の数値を示し、ほとんど同様な時間的消長傾向を示した。

Ampicillin 500mg 経口投与後の血中濃度は、Table 3 に示したとおり、投与30分後に 0.71mcg/ml となり、1 時間後には 2.5mcg/ml を測定し、投与2時間後には

Table 2 Serum concentration after a single oral administration of pivampicillin in normal adults (500mg,p.o.).... cross over

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum level (mcg/ml)				
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	M. M.	33	M.	65	5.3	10	7	2.5	1.5
2	T. K.	26	M.	66	3.2	8	5	2.2	1.4
3	K. S.	27	F.	46	4.0	10	7	3.0	1.2
Average					4.2	9.3	6.3	2.6	1.4

Fig. 4 Comparison of serum concentration in normal adults (cross over).... average of 3 cases

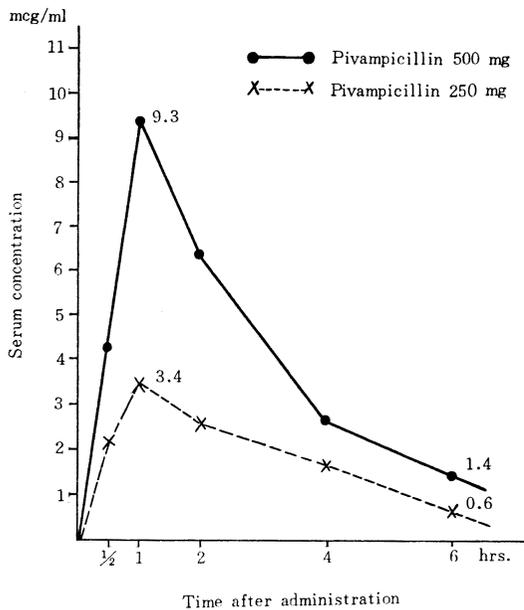


Fig. 5 Comparison of serum concentration of pivampicillin with that of ampicillin in normal adults (500mg, p.o.).... average of 3 cases.

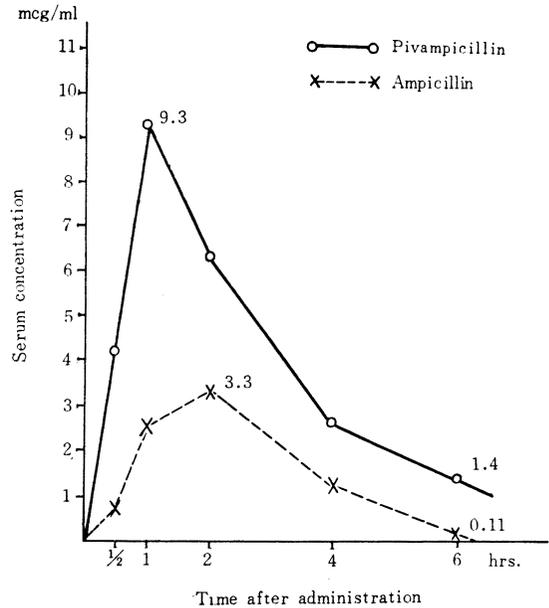


Table 3 Serum concentration after a single oral administration of ampicillin in normal adults (500mg, p.o.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration				
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	K. O.	35	M.	52	0.9	1.9	3.1	1.4	0.06
2	Y. K.	55	M.	53.5	0.34	3.1	3.3	1.3	0.23
3	S. K.	58	M.	50.7	0.9	2.4	3.6	0.8	0.03
Average					0.71	2.5	3.3	1.2	0.11

Table 4 Comparison of concentration of pivampicillin in serum with that in tissues (one hour after a single oral administration of pivampicillin 500mg)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissues removed	Serum level (mcg/ml)	Tissue level (mcg/g)
1	M. N.	9	F.	20	palatine tonsilla (l)	12	2.3
2	"	"	"	"	" (r)	12	2.5
3	K. Y.	7	F.	19	" (l)	14	2.4
4	"	"	"	"	" (r)	14	2.4
5	T. Y.	6	M.	22	" (l)	12	2.6
6	"	"	"	"	" (r)	12	2.6
Average						12.7	2.5
7	S. K.	5	F.	17	Pharyngeal tonsilla	10	2.4
8	T. Y.	6	M.	22	"	12	2.6
Average						11	2.5
9	M. M.	32	M.	62	mucous membrane of maxillary sinusitis (l)	10	1.4
10	"	"	"	62	" (r)	10	1.3
11	S. S.	23	M.	62	" (l)	12	1.8
Average						10.7	1.5

3.3mcg/ml と上昇しピークに達し、4時間後には 1.2 mcg/ml と減少し始め、投与6時間後には 0.11mcg/ml と痕跡程度となった。

さらに Pivampicillin と Ampicillin 500mg 経口投与後の血中濃度の比較は、Fig. 5 に示したとおり、Pivampicillin の場合は Ampicillin の血中濃度のほぼ2倍程度の高い有効血中濃度がえられており、Pivampicillin のピークは比較的短時間の1時間後にみとめられたが、Ampicillin の場合はやや遅れ2時間後にみられ、Pivampicillin 投与後の血中濃度の時間的消長はほとんど同様な傾向で示された。

2) 組織内移行濃度

i) 実験方法：Pivampicillin の組織内移行濃度の測定は、Pivampicillin 500mg 経口投与2時間後に、手術時に摘出したヒト口蓋扁桃(単純肥大症)6例と咽頭扁桃(肥大症)2例および上顎洞粘膜組織(慢性上顎洞炎)3例について、その摘出組織の各1gを磨砕乳化させ、燐酸 Buffer (pH 7.2) にて5倍希釈をおこない、24時間氷庫保存後、その遠沈上清液を前記の血中濃度測定時と同様な方法で薄層カップ法により Pivampicillin の組織内活性値を求め、また同時点における血中濃度も平行して測定をおこない、血中濃度と組織内活性値を比較検討した。

なお Pivampicillin 500mg 経口投与後の Bioautography は、前記組織内移行濃度を測定した残部試料を

さきの薄層カップ法で使用した培地上に接着させ、氷庫内で12時間拡散させ、24時間孵卵器内で培養後、各組織周縁に形成される菌発育阻止帯像を観察した。

ii) 実験成績：Pivampicillin 500mg 経口投与後の口蓋扁桃の組織内移行濃度は、Table 4 に示したとおり、その組織内活性値が 2.3~2.6mcg/g の範囲にあり、6例の平均値は 2.5mcg/g の数値がえられた。また同時点における血清濃度は 12~14mcg/ml となり、その平均値は 12.7mcg/ml の活性値がえられた。

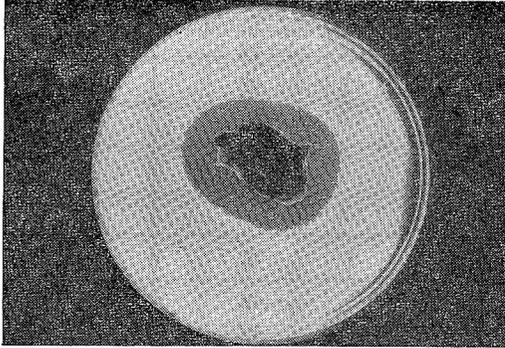
Pivampicillin 500mg 経口投与後の咽頭扁桃の組織内移行濃度は、投与1時間後に 2.4~2.6mcg/g となり、その2例の平均値は 2.5mcg/g であった。その際血清濃度は 10~12mcg/ml となり、その平均値は 11mcg/ml の数値を示した。

また Pivampicillin 500mg 内服後の上顎洞粘膜組織には、投与1時間後に 1.3~1.8mcg/g の活性値がえられ、その3例の平均値は 1.5mcg/g の移行値となった。なおその時点における血清濃度は 10~12mcg/ml であり、3例の平均値が 10.7mcg/ml となった。

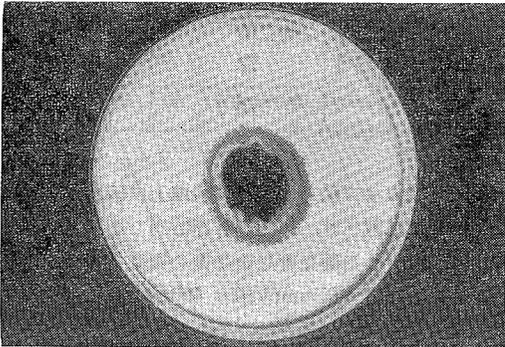
Pivampicillin 500mg 経口投与後の口蓋扁桃組織片の Bioautography は、Fig. 6 (a) に示したとおり、培地上の扁桃組織片周縁に菌発育阻止状態を示す透明帯像の形成が観察された。また上顎洞粘膜組織片の場合は、Fig. 6 (b) に示したとおり、組織周縁に同様な菌発育阻止帯を示す透明帯像が認められたが扁桃組織片より狭かった。

Fig. 6 Bioautography of pivampicillin
(one hour after oral administration of
pivampicillin 500mg)

(a) Palatine tonsilla



(b) mucous membrane of maxillary sinusitis



III 臨床的検討

1) 使用対象：新半合成 Penicillin 剤 Pivampicillin を耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症，すなわち Table 5 に示したとおり急性化膿性中耳炎 4 例，耳・鼻瘻 9 例，急性腺窩性扁桃炎 25 例，扁桃周囲膿瘍 1 例および急性耳下

Table 5 Diseases treated with pivampicillin

Diagnosis	Sex		Total
	Male	Female	
acute purulenta otitis media	1	3	4
furuncle of ear or nose	7	2	9
acute lacunar tonsillitis	14	11	25
peritonsillar abscess		1	1
acute parotitis	1	1	1
Total	23	17	40 cases

腺炎 1 例，総計 40 例（男 23 例，女 17 例）を Pivampicillin の経口投与による使用対象とした。

2) 投与方法：Pivampicillin の投与方法は，成人 1 回 250mg を 1 日 3 ないし 4 回服用させ，また小児には 1 回 125mg 4 回もしくは 250mg を 3 回経口投与をおこない臨床効果を検討したが，他の化学療法剤の併用は本剤の治療効果を検討する関係上，いっさいおこなわなかった。

3) 治療効果の判定基準：Pivampicillin 経口投与による治療効果の判定基準は，いちおう便宜的に著効，有効，やや有効ならびに無効の 4 段階に治療効果を区分判定した。

すなわち Pivampicillin 経口投与後 5 日以内に全身状態回復し，局所の発赤，浮腫，腫脹，疼痛，排膿などが消失治癒したものを著効(卅)，同様状態が 10 日以内に消退治癒したものを有効(卍)，Pivampicillin 投与 10 日以上治癒に日数を要したものをやや有効(十)とし，Pivampicillin 投与開始後まったく症状の改善治癒傾向のみとめられなかったものを無効(-)と判定した。

なお Pivampicillin 投与対象の感染病巣局所から病原菌の分離同定をおこない，その分離同定菌について MIC を測定し，Pivampicillin の治療効果を検討する参考資料とした。

4) 治療成績：Pivampicillin を耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症 40 例に対して経口投与をおこない臨床治療効果を検討した成績は，Table 6, 7 に示したとおりであるが，以下各疾患の Pivampicillin 投与の治療効果について詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎：Pivampicillin を本疾患 4 例（22~43 才）に対して，1 日 500~750mg を 3~4 回服用させた結果，Table 6 に示したとおり，3 例の耳漏中から *Streptococcus hemolyticus* 2 株，*Staphylococcus aureus* 1 株を分離同定し，その分離菌の Pivampicillin に対する MIC は $<0.19\sim 0.78\text{mcg/ml}$ であった。本症例に Pivampicillin を 6~7 日間投与をおこない，耳痛，耳漏流出，鼓膜膨隆，菌培養陰性化などの主病変は 3 日で軽快消失した。また，耳内閉塞感，耳鳴，難聴，鼓膜の発赤，穿孔などは 6~7 日，平均 6 日で消退治癒した。本症の Pivampicillin 投与の治療効果は，4 例とも有効であった。

ii) 耳・鼻瘻：Pivampicillin を本疾患 9 例（19~65 才）に対して，1 日 500~1,000mg を 3~4 回服用させた結果，Table 6 に示したとおり，9 例の膿性耳漏中から *Staphylococcus aureus* を分離同定し，その分離菌に対する Pivampicillin の MIC は $0.39\sim 25\text{mcg/ml}$ の範囲内にみとめられた。Pivampicillin 投与後局所の発熱，

Table 6 Therapeutic results of pivampicillin (1)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	M.I.C. (mg/ml)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (g)				
1	N.Y.	12	M.	Acute purulenta otitis media	<i>Strept. hemolyticus</i>	<0.19	500	6	3	3	6	-	#
2	S.A.	16	F.	"	"	<0.19	500	6	3	3	6	-	#
3	K.U.	43	F.	"	<i>Staph. aureus</i>	0.78	750	6	4.5	3	6	-	#
4	U.K.	14	F.	"	no growth		750	7	5.25	3	7	-	#
5	Y.T.	44	F.	Furuncle of ear	<i>Staph. aureus</i>	0.75	750	12	9	5	12	-	+
6	H.M.	38	M.	"	"		750	16	11	?	?	-	-
7	K.T.	12	M.	"	"	1.56	750	7	5.25	3	7	-	#
8	H.T.	9	M.	"	"	0.39	500	5	2.5	3	5	-	#
9	K.K.	12	F.	"	"	12.5	750	11	8.25	4	11	-	+
10	K.A.	33	M.	"	"	25	750	14	10.5	?	?	-	-
11	T.S.	12	M.	Furuncle of nose	"	1.56	750	8	6	4	8	-	#
12	M.K.	29	M.	"	"	25	750	13	9.75	5	13	-	+
13	H.S.	65	M.	"	"	0.39	1,000	7	7	4	7	-	#
14	N.K.	19	F.	Peritonsillar abscess	<i>Neisseria, Hemophilus</i>		1,000	10	10	5	10	-	#
15	M.U.	28	M.	Acute parotitis	no culture		1,000	7	7	4	7	-	#
16	U.I.	30	F.	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. hemolyticus</i>	<0.19	750	4	3	2	5	-	#
17	V.T.	29	M.	"	"		750	5	3.75	2	5	-	#
18	M.I.	23	M.	"	"	0.39	750	6	4.5	3	8	-	#
19	K.K.	23	M.	"	"	<0.19	750	5	3.75	3	7	-	#
20	Y.W.	29	F.	"	"		750	4	3	2	5	-	#

Table 7 Therapeutic results of pivampicillin (2)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	M.I.C. (mcg/ml)	Administration method			Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (mg)	Term (day)	Total dose (g)				
21	H.W.	28	F.	Acute lacunar tonsillitis	<i>Streptococcus hemolyticus</i>	<0.19	750	4	3	2	5	-	#
22	K.S.	24	F.	"	"	<0.19	750	4	3	2	5	-	#
23	T.S.	37	M.	"	"	0.39	750	5	3.75	3	7	-	#
24	C.H.	28	F.	"	"	<0.19	750	7	5.25	3	7	-	#
25	H.H.	32	M.	"	"	<0.19	750	4	3	3	5	-	#
26	U.K.	9	M.	"	<i>Staph. aureus</i>	6.25	500	8	4	5	8	-	#
27	E.S.	36	F.	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Neisseria</i>	1.56	750	6	4.5	3	6	-	#
28	S.M.	47	M.	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. hemoly.</i>	3.13 <0.19	750	5	3.75	3	7	-	#
29	R.H.	28	F.	"	<i>Enterococcus</i>	12.5	750	4	3	3	6	-	#
30	M.Y.	25	F.	"	<i>Strept. hemoly.</i> <i>Neisseria</i>		750	4	3	3	6	-	#
31	M.N.	33	M.	"	"		750	3	2.25	2	5	-	#
32	T.S.	40	F.	"	"	0.39	750	5	3.75	3	6	-	#
33	K.G.	40	M.	"	"	<0.19	750	6	4.5	3	7	-	#
34	M.Y.	28	M.	"	"		750	3	2.25	2	5	-	#
35	T.Y.	13	M.	"	"	<0.19	500	5	2.5	3	6	-	#
36	N.F.	19	M.	"	"		750	7	5.25	3	8	-	#
37	C.S.	34	F.	"	"	0.39	750	7	5.25	3	7	-	#
38	Y. I.	21	F.	"	<i>Strept. hemoly.</i> <i>Hemophilus</i>	<0.19	750	7	5.25	3	7	-	#
39	H.N.	41	M.	"	"		750	6	4.5	3	6	-	#
40	K.M.	25	M.	"	<i>Strept. hemoly.</i> <i>Klebsiella</i>	0.39 6.25	750	3	2.25	2	5	-	#

疼痛、排膿、菌培養陰性化などは有効例で3～5日、平均4日で軽快消失した。また局所の疼痛、腫脹などは5～13日、平均9日で消退治癒した。

本症の Pivampicillin 投与による治療効果は、著効1例、有効3例、やや有効3例および無効2例の成績がえられた。

iii) 扁桃周囲膿瘍: Pivampicillin を本疾患1例に膿瘍形成部位を切開排膿後、1日1,000mgを4回に分服投与をおこなった結果、Table 6 に示したとおり、切開創の膿汁中から *Neisseria* および *Haemophilus* を分離した。

Pivampicillin 投与開始後、発熱、全身倦怠感、四肢関節痛、食事摂取不能、咽頭痛、嚥下痛、扁桃膿栓子、前口蓋弓部膨隆、切開創排膿、菌培養陰性化などは5日で軽快消失し、全身状態回復、切開創癒合、浮腫、発赤などは10日で消退治癒し、臨床的に有効であった。

iv) 急性耳下腺炎: Pivampicillin を本疾患1例に1日1,000mgを4回分服投与させた結果、Table 6 に示したとおり、菌の分離培養は不可能であった。発熱、耳痛および耳下腺部の熱感、腫脹などの主病変は、4日で軽快消退し、同部の疼痛、発赤などは10日で消失治癒し、臨床的に有効であった。

v) 急性腺窩性扁桃炎: Pivampicillin を本疾患25例(9～47才)に対して、1日750mgを3回分服させた結果、Table 6, 7 に示したとおり、Pivampicillin 投与後発熱、四肢関節痛、全身倦怠感、咽頭痛、嚥下痛、扁桃膿栓子、菌培養陰性化などの軽快消失は2～5日、平均3日を要し、また全身状態回復し、扁桃の浮腫、腫脹および発赤などは5～8日、平均6日で消退治癒した。

扁桃膿栓子より *Streptococcus hemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Enterococcus* あるいは *Klebsiella* などが分離同定され、その分離菌に対する Pivampicillin の MIC は <0.19～12.5mcg/ml

の範囲内にみとめられ、グラム陰性桿菌を除外した場合、それらの下部分が0.39mcg/ml以内のきわめて低濃度で菌の発育阻止が可能であった。

本症25例に対する Pivampicillin の治療効果は、著効9例および有効16例の好成績がえられた。

以上耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症40例に対して、Pivampicillin の経口投与をおこない臨床効果を検討した結果、その疾患別治療効果は、Table 8 に示したとおり、著効10例、有効25例、やや有効3例および無効2例となり、Pivampicillin 投与による治癒率は著効、有効例を合算すると35例87.5%のきわめて好成績がえられ、とくに急性化膿性中耳炎および急性腺窩性扁桃炎に有効例が多くみとめられた。

Pivampicillin 投与による治療効果と病巣分離菌との関係は、Table 9 に示したとおり、*Staphylococcus aureus* および *Streptococcus hemolyticus* などのグラム陽性球菌の検出率が高く、かつこれらの分離菌に有効例が多くみられた。

さらに Pivampicillin 投与による臨床治療効果と病巣分離菌31株の Pivampicillin の MIC 値との関係は、Table 10 に示したとおり、*Staphylococcus aureus* 12株と *Streptococcus hemolyticus* 17株、*Enterococcus* 1株および *Klebsiella* 11株の MIC と、4段階に区分した治療効果とはほとんど相関関係がみとめられた。

Pivampicillin 投与にともなう副作用に関しては、本剤を1日500～1,000mgを最短3日、最長16日間(2.25～11g使用)の経口投与により、とくに臨床的に副作用と思われる症状の発現はみられなかった。なお Pivampicillin 1日750～1,000mgを5～10日間投与をおこなった5症例について、肝機能(Z.T.T., T.T.T., G.O.T., G.P.T.)と血清電解質(Na, Ca, Cl, K)およびオーゾグラムについて Pivampicillin 投与前後の成績を比較したが、Fig. 7, 8, 9, 10 に示したとおり、いずれの検査

Table 8 Efficacy of pivampicillin classified by diseases

Diagnosis	Efficacy				Total	
	Excellent	Good	Fair	Poor		
acute purulenta otitis media		4			4	
furuncle of ear or nose	1	3	3	2	9	
acute lacunar tonsillitis	9	16			25	
peritonsillar abscess		1			1	
acute parotitis		1			1	
Total	10 35 cases		25 87.5%	3	2	40 cases

Table 9 Efficacy of pivampicillin classified by bacterial isolates

Bacterial isolates	Efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
<i>Staph. aureus</i>		1	5	3	2	11
<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. hemolyticus</i>			1			1
<i>Staph. aureus</i> <i>Neisseria</i>			1			1
<i>Strept. hemolyticus</i>		6	6			12
<i>Strept. hemolyticus</i> <i>Neisseria</i>		2	6			8
<i>Strept. hemolyticus</i> <i>Klebsiella</i>		1				1
<i>Strept. hemolyticus</i> <i>Hemophilus</i>			2			2
<i>Hemophilus</i> <i>Neisseria</i>			1			1
<i>Enterococcus</i>			1			1
no culture or growth			2			2
Total		10	25	3	2	40

成績においても正常域値以内での変動であり、Pivampicillin 経口投与による副作用の影響と推定される病的数値はみとめられなかった。

IV 総括ならびに考案

感染症の原因菌もしくは起炎菌が、不明あるいは分離

Table 10 Interrelation between MIC and clinical response of pivampicillin

Clinical response	Minimal inhibitory concentration (MIC)									
	≤0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≤100
Excellent	×	○					△			
Good	×	×	×	×	×	×	×	●		
Fair			○				○	○		
Poor								○		

○ *Staph. aureus* (12 strains) ● *Enterococcus* (1)
 × *Strept. hemolyticus* (17) △ *Klebsiella* (1)

Fig. 7 Influence of pivampicillin on liver function

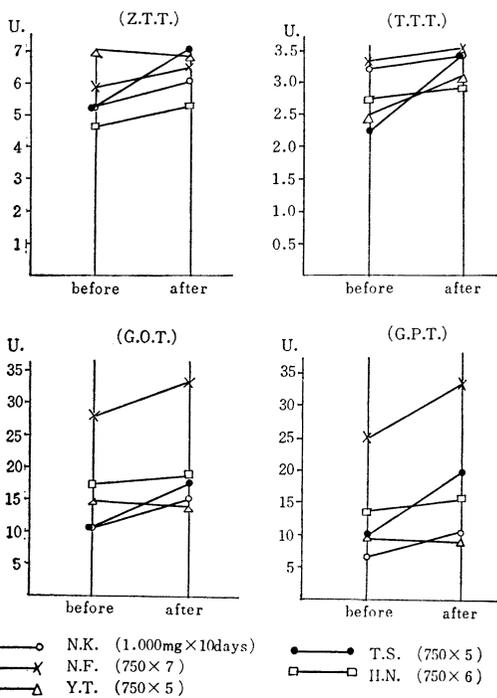
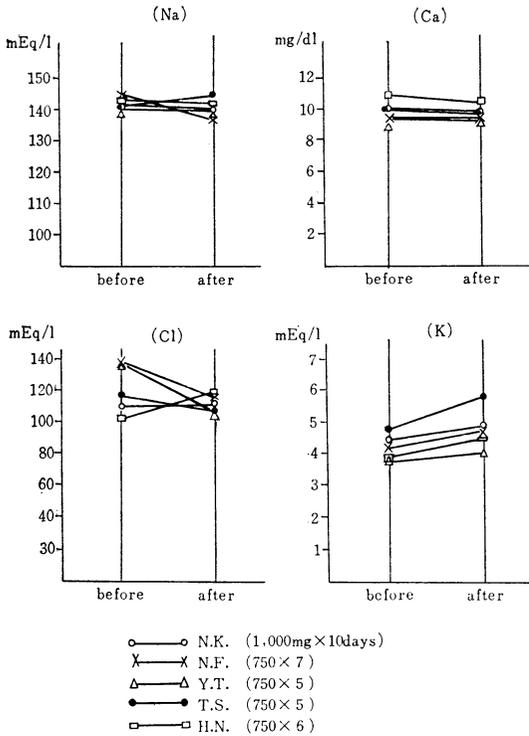


Fig. 8 Influence of pivampicillin on serum electrolytes level



同定不可能な場合、化学療法をおこなうに際して broad spectrum antibiotics の投与が常識となっており、通常 first choice として Ampicillin が頻用される傾向にある。

近年経口用 Penicillin 剤の開発が長足の進歩をみせ、耐酸性で消化管内で破壊されることなく、吸収性がきわめて良好であり、血中濃度を少量投与で短時間のうちに高める Pivampicillin および Amoxycillin などの新しい半合成 Penicillin 剤の基礎的ならびに臨床面での検討がおこなわれ始めた。両剤は、いずれも第21回日本化学療法学会総会（1973）で「Ampicillin 類似新抗生物質—血中濃度の有意性」と題してシンポジウムとしてとりあげられ論議された。

すなわち新開発の半合成 Penicillin 剤 Pivampicillin は、前述したごとく経口投与により消化管からの吸収が食事摂取に影響されることなくすみやかであり、腸管壁粘膜の nonspecific esterase の作用で Ampicillin に加水分解され、高い有効血中濃度がえられ、生体内で Ampicillin と同様な抗菌スペクトラムおよび抗菌力を発揮するといわれている。

Pivampicillin の血中濃度に関しては、著者の成績によれば薄層カップ法で、健康成人 250mg 内服の場合、経口投与30分後に 2.1mcg/ml となり、1時間後の比較的短時間のうちに 3.4mcg/ml と血中濃度の最高値がえ

Fig. 9 Audiogram of N. K., 19 y., F.

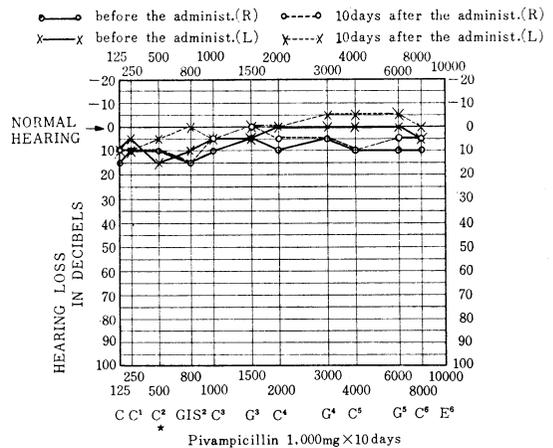
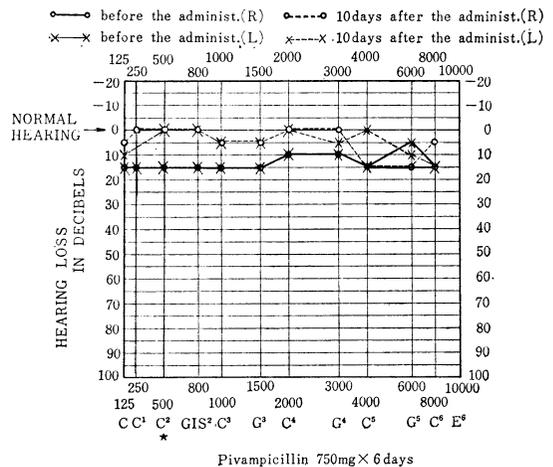


Fig. 10 Audiogram of H. N., 41 y., M.



られ、腸管からの吸収性の良好さを示す数値であった。なお、投与2時間後も高い 2.5mcg/ml の活性値を測定したし、Pivampicillin の最高有効血中濃度はだいたい1ないし2時間後にみられるようであり、投与6時間後にも 0.6mcg/ml と血中に残存していた。

また Pivampicillin 500mg 投与後の場合には、1時間後に 9.3mcg/ml と高い活性値で peak となっており、なお投与6時間後にも 1.4mcg/ml と有効血中濃度を維持し、Pivampicillin 250mg の場合の約2倍程度の高い活性値がえられた。なお Pivampicillin と Ampicillin との同量投与の比較成績では、前者の血中濃度が後者の約2倍程度の高さを示し、その最高値も Pivampicillin が1時間速く、本剤のもっとも大きな特長といえる高い有効血中濃度の上昇が、はたして臨床面への応用でいかなる意義を有するかが問題となる。

しかし重篤な全身感染症の場合には、注射剤のほかに経口的投与によっても早期に高い有効血中濃度の維持を

必要とする。通常 Pivampicillin の少量投与では、副作用発現の軽減防止にも役立つものとも考えられる。

Pivampicillin の組織内移行に関しては、ラット、マウスの動物実験でとくに血清濃度をはるかに上回って、肝、腎などに多くとりこまれており、Pivampicillin 500 mg 投与1時間後に摘出したヒト口蓋扁桃および咽頭扁桃には 2.5mcg/g の比較的高い活性値がえられ、本剤の高い有効血中濃度とともに組織内移行の良好さを示す数値といえる。

また上顎洞粘膜組織には 1.5mcg/g と扁桃組織より移行値が低く、その時点における血中濃度は 10~12mcg/ml の範囲内にみられたが、組織内移行については Pivampicillin 投与1時間前後を測定し、その組織内移行の時間的推移あるいは他剤との併用の問題をも併せ検討する必要さがあると考える。

扁桃および上顎洞粘膜組織の Bioautography では、各組織内移行濃度測定値と平行しており、摘出組織片周囲の菌発育阻止の状態を示す透明帯像は扁桃組織が上顎洞粘膜の場合より大きく観察され、Pivampicillin の組織内での強い抗菌活性を実証していた。

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症40例に対する Pivampicillin の臨床効果は、Pivampicillin を1日 500~1,000mg を3~4回投与により、有効例では主病変が3~4日のうちに軽快消退しており、ほとんどの症例が1週間以内で治癒する傾向がみとめられた。成人の通常投与量は、血中濃度の関係から1日 750mg 投与で十分治療効果を期待しえるが、重症もしくは難治感染症に対しては1日 1~1.5g の割合で増量して投与すべきであろう。

本剤の治療効果は、投与対象40例のうち著効10例、有効25例、やや有効3例および無効2例の結果がえられ、著効、有効例を合算すると35例 87.5% のきわめて良好な治療成績であったが、対象疾患のほとんどが比較的自然治癒傾向が強く、しかも重症あるいは難治性感染症が含まれていなかったことが高い治効率をもたらしたものと推定しえる。

なお各感染病巣からの分離菌は、もちろんグラム陽性球菌が圧倒的に多く見いだされ、その分離菌の MIC 値と治療効果とはほとんど平行関係にあり、さきの良好な治療効果を裏づけていることにもなる。

Pivampicillin の副作用に関しては、Pivampicillin を40例に対して1日 500~1,000mg を最長16日間投与でも臨床的にとくに副作用の発生はみとめられなかったし、また Pivampicillin 5~10日間投与後の肝機能検査値、血清電解質およびオージオグラムなどにも病的変動値は

みとめられなかったが、Pivampicillin 投与後血中にもかなり高濃度に移行するとともに肝にもかなり移行するためトランスアミナーゼの上昇による肝障害も考慮されるので高濃度、大量持続投与の場合には慎重な投与態度がのぞましい。

V 結 論

新半合成 Penicillin 剤 Pivampicillin について、耳鼻咽喉科領域において、その血中濃度および組織内移行濃度などの基礎的検討をおこなうとともに、臨床例に経口投与した結果、つぎのごとき結論がえられた。

1) 血中濃度：健康成人に cross over で Pivampicillin 250mg 投与の場合、1時間後に 3.4mcg/ml と最高値に達し、6時間後になお 0.6mcg/ml を測定しえた。500mg 投与では、1時間後に 9.3mcg/ml と最高値に達し、6時間後に 1.4mcg/ml と 250mg 投与の約2倍の活性値がえられた。

2) 組織内移行濃度：Pivampicillin 500mg 投与1時間後に摘出したヒト口蓋扁桃(6例)および咽頭扁桃(2例)に各 2.5mcg/g の組織内活性値がえられ、また上顎洞粘膜組織には 1.5mcg/g と扁桃組織より低く、Bioautography でも組織周囲の菌発育阻止帯像が組織内移行濃度と合致して観察された。

3) 臨床使用成績：耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症40例に対して Pivampicillin を1日 500~1,000mg 投与した結果、著効10例、有効25例、やや有効3例および無効2例となり、著効、有効例を合算すると34例 87.5% の好成績をおさめえた。

4) 副作用：とくに Pivampicillin 経口投与により臨床的に副作用と考えられる症状の発現はみとめられなかった。また投与10日以内では肝機能、血清電解質および聴力検査成績には悪影響はみとめられなかった。

なお本稿の要旨は、第21回日本化学療法学会総会(1973)において発表した。

参 考 文 献

- 1) 真下啓明：抗生物質の現況一特性と問題点を中心として—ペニシリン系抗生物質。総合臨床21(12)：2804~2812, 1972
- 2) 岩沢武彦：Aminobenzyl pivampicillin anhydrous type に関する研究，第1編，血中濃度，尿中排泄ならびに組織内移行濃度についての検討。耳鼻咽喉科臨床63(8)：825~833, 1970
- 3) シンポジウム Ampicillin 類似抗生物質—血中濃度上昇の有意性—。第21回日本化学療法学会総会1973

THE LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON PIVAMPICILLIN IN THE OTORHINOLARYNGOLOGIC FIELD

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

The laboratory and clinical investigations with a new penicillin derivative, pivampicillin, were performed with the results which may lead to the following conclusions.

1) Concentration in blood: Blood concentration after a single oral dose of pivampicillin 250mg in healthy adults was 2.1mcg/ml at 30 minutes after the dose, 3.4mcg/ml, a peak at 1 hour, 1.6mcg/ml at 4 hours and 0.6mcg/ml at 6 hours. The maximal concentration reached 9.3mcg/ml on the average 30 minutes after a single oral administration of 500mg in healthy adults, and the concentration was still 1.4mcg/ml in 6 hours after the administration.

2) Concentration in tissues: At 6 hours after a single oral dose of pivampicillin 500mg, the concentration in the tissues of tonsilla was 2.5mcg/g as against 10 and 12mcg/ml in serum, and the concentration in the tissues of mucous membrane of maxillary sinusitis was 1.5mcg/g as compared with 10.7mcg/ml in serum.

3) Clinical results: Pivampicillin was given orally in 40 cases with typical infections in the field of otorhinolaryngology. As a result, there were 10 "Excellent" responses, 25 "Good" responses, 3 "Fair" responses, and 2 "Poor" responses. Pivampicillin was effective in 35 cases (87.5%).

4) Side effect: No side effect was observed when pivampicillin was clinically used. No unfavourable influence was noticed on hepatic function, serum electrolyte nor auditory acuity.