

## Pivampicillin による耳鼻咽喉感染症の治験

三辺 武右衛門・村上 温子・小林 恵子

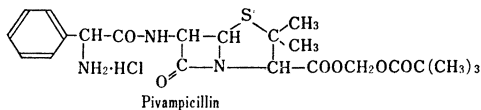
関東通信病院耳鼻咽喉科

徐 慶 一 郎

関東通信病院臨床検査室

Pivampicillin は Ampicillin (ABPC) の Pivaloyloxymethyl ester であり、白色の微細結晶状粉末で、水、クロロホルムおよび各種アルコールに易溶であるが、エーテルに難溶で、熱に対し安定である。水溶液は酸性側で安定で、ABPC 安定性は良好である。その化学構造式は Fig. 1 のようである。

Fig. 1 Structure of pivampicillin



Chemical name: Pivaloyloxymethyl D- $\alpha$ -aminobenzylpenicillinate hydrochloride.  
molecular weight: 500.01

すなわち、Pivampicillin は ABPC にアルキル基 (Pivaloyloxy-methyl) を加え、より吸収性を高めたものである。Pivampicillin は経口投与されると生体内で速やかに nonspecific esterase の作用により Pivalic acid と不安定な ABPC の hydromethyl ester に加水分解される。生成した不安定な ABPC の誘導体は ABPC とホルムアルデヒドに自然分解する。本剤は消化管からの吸収がきわめて良好で、その血中濃度は ABPC の 3 倍に達するといわれ、一層すぐれた治療効果が期待される。

本剤の抗菌作用は、生体内で分解して Ampicillin となり抗菌作用を発揮するので、本剤自体としては抗菌力を有しないといわれている。

我々は Pivampicillin を耳鼻咽喉感染症の治療に応用し、みるべき成績を収めたので報告したいと思う。

## 臨床成績

耳鼻咽喉感染症 30 例について本剤による治療を行なった。治療対象は昭和 47 年 8 月から昭和 48 年 4 月にいたる 9 カ月間における患者について行なった。

投与方法：成人においては 1 日量、750 ~ 1000mg、小児においては 500 ~ 750mg を 3 ~ 4 回に分けて、食後に内服させた。

治療効果の判定は投与 6 日以内に治癒したものを著効

( $\text{+++}$ )、治癒までに 6 日以上投与を要したものを軽快したものを有効 (+)、無効 (-) の段階に分けて行なった。

## 1 化膿性中耳炎における治療成績

急性化膿性中耳炎 7 例、慢性化膿性中耳炎 4 例について治療を行なった。

急性症においては著効 3 例、有効 3 例、無効 1 例で、慢性症の 4 例においては有効 2 例、無効 2 例の治療成績であった。次に症例を例示する。(Table 1)。

## 症例 1 69 才女 右急性化膿性中耳炎

現病歴：昭和 47 年 11 月下旬に風邪をひき、右耳の閉塞感、難聴がおこり耳漏が出るようになり、12 月 4 日に受診した。

現症：一般所見尋常であったが、右耳は粘液膿性の耳漏が流れ出て、鼓膜は発赤腫脹し、搏動して耳漏が出ていた。培養検査を行ない、本剤による治療を行なった。

治療経過：本剤を 1 日量 750mg を 3 回に分服投与した。耳漏からは *Diplococcus pneumoniae* が検出され、その感性は SM-, PC $\text{+++}$ , CER $\text{+++}$ , MPIPC $\text{++}$ , TC $\text{++}$ , CP $\text{++}$  であった。6 日間投与後から耳漏は著しく減少し、10 日間、総量 7,500mg の使用によって耳漏はとまり、鼓膜は乾燥して治癒した。特に副作用はみられなかった。

治療効果の判定は有効であった。

## 症例 6 10 才男 右急性化膿性中耳炎

現病歴：昭和 47 年 12 月上旬風邪に継発して右耳痛を訴え 11 月に受診した。

現症：体格中等で体温 37.8 $^{\circ}\text{C}$  で右耳痛を訴えた。右鼓膜発赤腫脹がみられたので、鼓膜切開を行ない、耳漏から培養検査を行なった。

治療経過：Pivampicillin 1 日量 500mg を 4 回に分服させた。耳漏からは *Staphylococcus aureus* が検出され、その感性は SM+, PC+, MPIPC $\text{++}$ , ABPC $\text{++}$ , CBPC $\text{++}$ , CER $\text{++}$ , TC+, CP $\text{++}$ , EM $\text{++}$ , KM $\text{++}$ , GM $\text{++}$  であった。内服後 3 日目から耳漏は著しく減少し、6 日間の投与によって鼓膜は乾燥し治癒した。特に胃腸障害などの副作用は認められなかった。臨床効果は著効と判定した。

## 2 副鼻腔炎の治療成績

治療を行なった副鼻腔炎症例は 9 例で、急性 6 例、慢性症 3 例であった。これら 9 例の治療成績は著効 3 例、有効 6 例であった。次に症例を例示する (Table 2)。

Table 1 Results of pivampicillin treatment in suppurative otitis media

Case	Age	Sex	Diagnosis	Causative organism	Sensitivity			Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)	Side effect	Effect
					PC	ABPC	CER					
1. I. O.	69	F.	Acute otitis media (right)	<i>Diploc. pneumoniae</i>	##	##	##	750	10	7,500	-	+
2. W. O.	20	F.	Acute otitis media (left)	No growth				1,000	5	5,000	-	##
3. Y. O.	24	M.	Acute otitis media (left)	<i>Staph. aureus</i>	+	##	##	1,000	5	5,000	-	##
4. H. O.	21	M.	Acute otitis media (left)	No growth				750	12	9,000	-	+
5. O. O.	13	F.	Acute otitis media (right)	<i>Staph. aureus</i>	+	+	##	500	5	2,500	-	-
			Acute mastoiditis	<i>Enterobacter</i>	-	-	##					
6. T. O.	10	M.	Acute otitis media (right)	<i>Staph. aureus</i>	+	##	##	500	6	3,000	-	##
7. H. O.	14	F.	Acute otitis media (left)	<i>Staph. epid.</i>	+	+	##	500	8	4,000	-	+
8. S. O.	18	M.	Chronic otitis media (right)	<i>Staph. aureus</i>	+	+	##	750	10	7,500	-	-
				<i>Pseud. aeruginosa</i>	-	-	-					
9. F. O.	26	F.	Chronic otitis media (left)	<i>Staph. aureus</i>	+	##	##	750	12	9,000	-	+
10. R. O.	37	M.	Chronic otitis media	<i>Pseud. aeruginosa</i>	-	-	-	750	12	9,000	-	-
11. N. O.	23	F.	Chronic otitis media	<i>Staph. aureus</i>	##	##	##	750	10	7,500	-	+

Table 2 Results of pivampicillin treatment in sinusitis

Case	Age	Sex	Diagnosis	Causative organism	Sensitivity			Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)	Side effect	Effect
					PC	ABPC	CER					
1. Y. O.	45	F.	Acute sinusitis (left)	<i>Staph. aureus</i>	+	##	##	750	5	3,750	-	##
2. S. O.	36	F.	Acute sinusitis (right)	<i>Staph. aureus</i>	+	+	##	750	10	7,500	-	+
3. A. O.	15	F.	Acute sinusitis (both)	<i>Staph. aureus</i>	+	##	+	750	7	4,250	-	+
4. Y. O.	11	M.	" " (")	<i>Staph. epid.</i>	##	##	##	500	19	9,500	-	+
5. S. O.	14	F.	Subacute sinusitis (both)	<i>Staph. aureus</i>	+	+	##	750	6	4,500	-	##
				<i>G. hemophil.</i>	##	##	+					
6. M. O.	15	M.	" " (")	<i>G. hemophil.</i>	##	##	+	750	6	4,500	-	##
7. G. O.	14	F.	Chronic sinusitis (both)	<i>Bacillus (G)</i>	##	##	##	500	9	4,500	-	+
8. M. O.	14	M.	" " (")	<i>Diploc. pneumoniae</i>	##	##	##	750	20	15,000	-	+
				<i>Strept.</i>	##	##	##					
9. Y. O.	36	F.	" " (")	<i>Staph. epid.</i>	+	##	##	750	12	9,000	-	+
				<i>Diploc. pneumoniae</i>	##	##	##					

**症例 1** 45才 男 左急性副鼻腔炎

現病歴：昭和47年11月下旬風邪を引き、その後、鼻漏が多量に出るようになり、12月4日受診した。

現症：一般所見は良好で、右鼻腔はほとんど正常の所見であった。右鼻腔からは粘液膿性の鼻漏が多量に認められ、鼻粘液は発赤腫脹が著明であった。鼻漏から培養し感性試験を行ない、本剤を1日量750mg、3回に分服せしめ、5日間、総量3750mgの投与によって、鼻漏はとまり、鼻粘膜の発赤腫脹は消退し治癒した。鼻漏からは *Staphylococcus aureus* が検出され、その感性はSM<sup>+</sup>、PC<sup>+</sup>、CER<sup>+</sup>、MPIPC<sup>+</sup>、TC<sup>+</sup>、CP<sup>+</sup>、EM<sup>+</sup>、であった。特に副作用はみられなかった。治療効果は著効と判定した。

**症例 9** 36才 女 両慢性副鼻腔炎

現病歴：約半年前から黄色の鼻漏が多く、鼻閉があり、次第に増悪してきたので1月5日受診した。

現症：一般所見は良好であったが、右鼻腔鼻粘膜は発赤し、中鼻道に粘液膿性の鼻漏が中等量認められた。鼻漏から培養し、Pivampicillinの投与を行なった。右上顎洞にはレ線で中等度の陰影が認められた。

治療経過：Pivampicillinを1日量750mgの経口投与を行なったところ、7日間の投与後、鼻漏は著しく減少し、12日間、総量9,000mgの使用によって鼻漏が消失し、粘膜の発赤腫脹も消退して治癒した。右上顎洞の陰影もほぼ正常に復した。鼻漏からは *Staphylococcus epidermidis* と *Diplococcus pneumoniae* が検出され、その感性はそれぞれ次のようであった。SM<sup>-</sup>、PC<sup>+</sup>、MPIPC<sup>+</sup>、ABPC<sup>+</sup>、CBPC<sup>+</sup>、CER<sup>+</sup>、TC<sup>+</sup>、CP<sup>+</sup>、KM<sup>+</sup>、

GM<sup>+</sup>、EM<sup>-</sup>、LCM<sup>+</sup>、SM<sup>+</sup>、PC<sup>+</sup>、MPIPC<sup>+</sup>、AB<sup>+</sup>、CBPC<sup>+</sup>、CER<sup>+</sup>、TC<sup>+</sup>、CP<sup>+</sup>、KM<sup>-</sup>、GM<sup>-</sup>、EM<sup>+</sup>、LCM<sup>+</sup>。特に副作用はみられなかった。治療効果は有効と判定した。

**3 その他の感染症の治療成績**

耳鼻癰7例、腺窩性扁桃炎2例、扁桃周囲膿瘍1例の10例についてPivampicillinによる治療成績を検討した。10例のうち著効6例、有効5例の成績であった。特に副作用はみられなかった (Table 3)。次に症例を例示する。

**症例 1** 10才 男 耳痛

現病歴：昭和47年8月中旬海水浴後右耳の疼痛を発し、次第に耳痛が増強してきたので、8月21日受診した。

現症：一般所見良好であったが、右耳外耳道入口部が限局性に発赤腫脹し、耳介に牽引痛ならびに圧痛を訴えた。限局性腫脹の頂点部の膿点から培養試験を行ない、Pivampicillinの投与を行なった。

治療経過：Pivampicillin1日量500mgを4回に分服させたところ、疼痛は次第に緩解し、5日間、総量2,500mgの投与によって治癒した。膿からは *Staphylococcus aureus* が検出され、その感性はSM<sup>+</sup>、PC<sup>+</sup>、CER<sup>+</sup>、ABPC<sup>+</sup>、CBPC<sup>+</sup>、MPIPC<sup>+</sup>、TC<sup>+</sup>、CP<sup>+</sup>、KM<sup>+</sup>、GM<sup>+</sup>、EM<sup>+</sup>、LCM<sup>+</sup>であった。

特別の副作用はみられなかった。

**症例 8** 27才 女 腺窩性扁桃炎

現病歴：昭和47年9月25日から高熱を発し、咽頭痛があつて受診した。PCアレルギーがある。

Table 3 Results of pivampicillin treatment in other infections

Case	Age	Sex	Diagnosis	Causative organism	Sensitivity			Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)	Side effect	Effect
					PC	ABPC	CER					
1. W. O.	10	M.	Ear furuncle		+	++	+++	500	5	2,500	-	++
2. R. O.	19	M.	" "					1,000	3	3,000	-	++
3. Z. O.	13	M.	" "	<i>Staph. aureus</i>	+	+	++	500	9	4,500	-	+
4. T. O.	31	M.	" "					1,000	10	10,000	-	+
5. Y. O.	23	F.	Nose furuncle	<i>Staph. aureus</i>	+	++	++	1,000	6	6,000	-	++
6. K. O.	32	F.	" "	<i>Staph. epid.</i>	++	++	++	1,000	7	7,000	-	+
7. N. O.	17	M.	" "	<i>Staph. aureus</i>	+	++	+	750	6	4,500	-	++
8. I. O.	27	M.	Foveolar tonsillitis	<i>Strept. (β)</i> <i>Enterobacter</i>	+++ -	+++ -	+++ +	1,000	5	5,000	-	++
9. M. O.	9	M.	" "	<i>Staph. aureus</i>	-	+	++	500	5	2,500	-	++
10. H. O.	33	F.	Left peritonsillar abscess	<i>Strept. (α)</i>	++	++	++	750	5	3,750	-	+

現症：体温38.5℃，顔貌生気がみられなかった。咽頭は扁桃を中心として発赤強く，扁桃腺窩には灰白色の斑点がみられた。腺窩栓塞から培養検査を行ない，TC系抗生物質1日1,000mg，3日間の投与を行なったが，症状の改善はみられなかった。

そこで Pivampicillin 1日量 1,000mg を4回に分服させたところ，2日後から症状著しく改善し始め，5日間，総量 5,000mg の投与によって著効を収め治癒した。扁桃からは *Streptococcus* ( $\beta$ ) と *Enterobacter* が検出され，その感性は，それぞれ次のようであった。

*Streptococcus* ( $\beta$ ) … SM $\pm$ ，PC $\pm$ ，CER $\pm$ ，ABPC $\pm$ ，CBPC $\pm$ ，MPIPC $\pm$ ，TC $+$ ，CP $+$ ，KM $-$ ，GM $+$ ，EM $-$ ，LCM $+$ ，

*Enterobacter* … SM $+$ ，PC $-$ ，CER $-$ ，ABPC $+$ ，CBPC $-$ ，MPIPC $-$ ，TC $\pm$ ，CP $+$ ，KM $+$ ，GM $+$ ，EM $-$ ，LCM $-$ 。

以上の耳鼻咽喉感染症 30例について Pivampicillin による治療を行ない，著効12例(40%)，有効15例(50%)，無効3例(10%)の治療成績を収めた (Table 4)。

Table 4 Results of pivampicillin treatment in otorhinolaryngological infections

Diagnosis	Number of cases	Therapeutic effect		
		++	+	-
Acute suppurative otitis media	7	3	3	1
Chronic suppurative otitis media	4	0	2	2
Acute sinusitis	6	3	3	0
Chronic sinusitis	3	0	3	0
Ear and nose furuncle	7	4	3	0
Lacunar tonsillitis	2	2	0	0
Peritonsillar abscess	1	0	1	0
Total	30	12 40%	15 50%	3 10%

## 副作用

これら耳鼻咽喉感染症の Pivampicillin による治療において，アレルギー症状や胃腸障害などの副作用は認められなかった。各種臨床機能検査については実施していない。

## 結語

Pivampicillin は Ampicillin の Pivaloyloxymethyl ester で，耳鼻咽喉感染症の治療に応用し，次の成績をえた。

- 1) 化膿性中耳炎11例，副鼻腔炎9例，耳・鼻瘻7例，扁桃疾患3例の30例に使用して，著効12例，有効15例，無効3例の治療成績を収め，有効率90%であった。
- 2) 投与量は成人では，多くは1日量750mgの経口投与を行なったが，比較的少量の投与量で治療効果を収めることができた。
- 3) これら30例の治療において，特に副作用はみられなかった。

本稿の要旨は等21回日本化学療法学会において報告した。

## 文献

- 1) FICKHOFF, T. C.; J. W. KISLAK & M. FINLAND: Sodium ampicillin: absorption of excretion of intramuscular and intravenous doses in normal young man. *Amer. J. Med. Sci.* 249: 163—171, 1965
- 2) KLEIN, J. O. & M. FINLAND: Ampicillin activity *in vitro* and absorption and excretion in normal young man. *ibid.* 245: 544—555, 1963
- 3) FOLTZ, E. L.; J. W. WEST, I. H. BRESLOW & H. WALLICK: Clinical pharmacology of pivampicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 442—454, 1970
- 4) DAEHNE, W. V.; E. FREDERIKSEN, E. GUNDERSEN, F. LUND, P. MRCH, H. J. PETERSEN, K. ROHOLT, L. TYBRING & W. O. GODTFREDSEN: Acyloxymethyl esters of ampicillin. *J. Med. Chem.* 13: 607—612, 1970

---

CLINICAL EFFECT OF PIVAMPICILLIN ON VARIOUS INFECTIONS  
IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

BUEMON SANBE, HARUKO MURAKAMI and KEIKO KOBAYASHI

Department of Otorhinolaryngology, Kanto Teishin Hospital

KEIICHIRO JO

The First Central Laboratories, Kanto Teishin Hospital

From the laboratory and clinical studies on pivampicillin, pivaloyloxymethyl ester of ampicillin, the following results were obtained.

1. Pivampicillin was clinically applied to 30 cases of ear, nose and throat infections, and the results were as follows: excellent in 12 cases (40%), good in 15 cases (50%), no effect in 3 cases (10%), The effective ratio was 90%.
2. As for the side-effects, hypersensitivity or eruption was not encountered.