

耳鼻咽喉科領域感染症に対する Pivampicillin の臨床応用

馬場 駿吉・本堂 潤・和田 健二・波多野 努・高須 照男

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

(主任：高須照男教授)

I はじめに

最近、数多くの合成 Pencillin 剤が開発されたが、そのなかでも Ampicillin は比較的安全性が高く、*E. coli*, *Proteus* などのグラム陰性桿菌にも抗菌力をもつところから、ひろく臨床に応用されているのは周知のとおりである。1969年 Denmark Leo 社で開発された Pivampicillin は Ampicillin の Pivaloyloxymethyl ester で、内服すると消化管で Ampicillin が吸収分離され、従来の Ampicillin の2~3倍の高い血中濃度がえられるとされている¹⁾。今回、我々は本剤を耳鼻咽喉科領域の数種感染症に臨床応用したので、その小験をここに報告する次第である。

II 化学構造ならびに性状

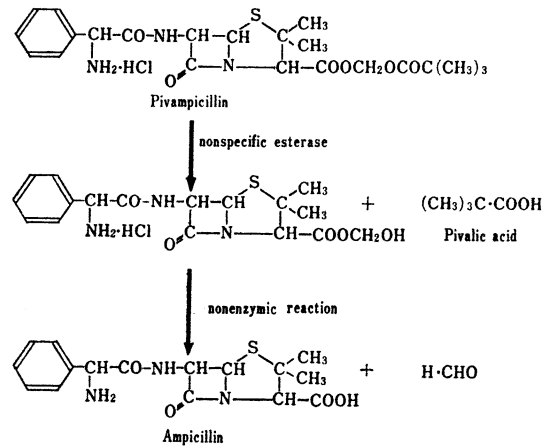
本剤は Fig. 1 のごとき化学構造を有する Ampicillin の Pivaloxymethyl ester であるが、腸管で Pivalic acid が離れ、Ampicillin として体内に移行すると考えられている²⁾。

化学名は Pivaloyloxymethyl D- α -aminobenzyl penicillinate hydrochloride で、分子式 $C_{22}H_{30}ClN_5O_6S$ 、分子量 500.1、融点 155-156°C (dec.)、白色結晶状の微粉末であり、20°Cで水、クロロホルム、アルコールに易溶であるが、エーテルには難溶の物質である。

本剤そのものは抗菌力をもたず、生体内で分解されてはじめて Ampicillin としての抗菌作用を発揮するので、

抗菌スペクトルも当然これに準ずると考えてよい。

Fig. 1 Structural formula



III 臨床的検討

1. 使用対象

男子14例、女子11例、計25例の耳鼻咽喉科領域感染症で、その疾患および年齢分布は Table 1 に示すとおりである。

2. 投与方法および投与量

成人患者には1日量4カプセル(1カプセル125mg×4カプセル=500mg)を6時間おきに4回分服、学童に

Table 1 Distribution of the patients treated with pivampicillin (male : 14 cases, female : 11 cases)

Diseases Age	Acute suppurative otitis media and acute exacerbation of chronic otitis media	Acute tonsillitis and peritonsillar abscess	Furuncle of external ear and nose	Suppuration of congenital preauricular fistulas	Total
8 ~ 9	1	1			2
10 ~ 19		3			3
20 ~ 29	3	3	1	1	8
30 ~ 39	3	2	1		6
40 ~ 49		3			3
50 ~ 59	1				1
60 ~ 69		1			1
70 ~ 79		1			1
Total	8	14	2	1	25

は3カプセル(125mg×3カプセル=375mg)を食後に3回分服させた。

3. 効果判定基準

臨床効果の判定には次に示す4段階の基準に従った。

著効：主要自・他覚症状が3日以内に改善し、6日以内に治癒した場合。

有効：主要自・他覚症状の改善は3日をやや超えたが、6日以内にほぼ治癒した場合。

やや有効：6日間の投与で、主要自・他覚症状は改善されたが、治癒には至らなかった場合。

無効：本剤の投与にて、ほとんど症状の緩解がえられないか、または悪化の傾向を認めた場合。

4. 臨床成績

1) 急性化膿性中耳炎および慢性化膿性中耳炎急性増悪症

急性化膿性中耳炎7例および慢性化膿性中耳炎急性増悪症1例に対する本剤の治療効果の概要はTable 2に示した。

すなわち、急性化膿性中耳炎では7例中2例が著効、4例が有効、1例がやや有効で、無効例は認められなかった。著効、有効例は比較的速度やかに鼓膜発赤、耳漏の停止など症状の改善がえられた。

他方、慢性化膿性中耳炎急性増悪症1例は本剤6日間の投与でも耳漏は持続し、無効と判定されたが、耳漏よりの菌検査にて本剤の抗菌スペクトルの域外にある *Pseudomonas aeruginosa* が検出されており、もともと適応外の症例と考えられる。従って、この成績も当然といえよう。

2) 急性扁桃炎および扁桃周囲膿瘍

急性扁桃炎12例、扁桃周囲膿瘍2例に対する治療効果はTable 3のごとくである。

急性扁桃炎12例についてみると、著効6例、有効5例、やや有効1例で、きわめてよい成績がえられている。これら症例からの検出菌の多くが本剤に高い感受性をもつβあるいはα溶血連鎖球菌であることも高い治癒率がえられた理由であろう。

症例No.10の本剤耐性の黄色ブドウ球菌検出例は、投与6日間で治癒したので、一応有効としたが、少々理解に苦しむ症例である。なお、副作用としてNo.7に投与3日目頃から食欲不振がみられたが、6日間の持続投与を完遂しえた。

Table 2 Clinical results of pivampicillin in acute suppurative otitis media and acute exacerbation of chronic otitis media

No	Age, Sex	Affected side	Chief complaint	Findings of ear drum at 1st examination	Causal organisms	Sensitivity to ABPC	Daily dose	Duration	Clinical course	Effect	Side effect
1	31, F	Right	Otalgia	Redness(++)	?		500mg	6days	Redness disappeared on 3rd day	#	-
2	50, M	Left	Otorrhea	Redness(+) Discharge(+)	?		500mg	5	Discharge disappeared on 3rd day	#	-
3	34, F	Left	Otorrhea	Redness(+) Discharge(+)	<i>Staph. aureus</i>	#	500mg	7	Discharge disappeared on 5th day	+	-
4	9, M	Right	Otorrhea	Redness(+) Discharge(+)	<i>Staph. aureus</i>	#	375mg	6	Redness and discharge disappeared on 6th day	+	-
5	23, M	Right	Otorrhea	Redness(+) Discharge(++)	<i>Staph. epidermidis</i>	#	500mg	7	On 5th day, otorrhea(-) On 7th day, redness(-)	+	-
6	23, M	Right	Otalgia	Redness(+)	?		500mg	7	On 5th day, redness(±), otalgia(-)	+	-
7	34, M	Left	Otorrhea	Redness(+) Discharge(++)	<i>Staph. aureus</i>	#	500mg	10	On 10th day, redness(±), discharge(-)	+	-
8*	29, M	Right	Otorrhea	Redness(+) Discharge(+) Perforation(+)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	500mg	6	Clinical findings unchanged	-	-

*No. 8: Acute exacerbation of chronic otitis media

Table 3 Clinical results of pivampicillin in acute tonsillitis and peritonsillar abscess

No.	Age, Sex	Chief complaint	Findings of faecal tonsils at the 1st examination	Isolated organisms	Sensitivity to ABPC	Daily dose	Duration	Clinical course	Effect	Side effect
1	28 F	Sore throat	Redness (#)	<i>Diplococcus pneumoniae</i>	#	500 mg	6	Redness subsided on 3rd day	#	-
2	78 M	Sore throat	Redness (#) 37.0°C	β -hemolytic <i>Streptococcus</i>	#	500 mg	6	Sore throat (-) on 3rd day	#	-
3	16 F	Sore throat	Redness (#) False membrane (+)	β -hemolytic <i>Streptococcus</i>	#	500 mg	3	Cured on 3rd day	#	-
4	8 F	Sore throat	Redness (#) 37.9°C	α -hemolytic <i>Streptococcus</i> <i>Diploc. pneum.</i>	#	500 mg	3	Cured on 3rd day	#	-
5	48 F	Sore throat	Redness (#)	α -hemolytic <i>Streptococcus</i>	#	500 mg	4	Cured 4th day	#	-
6	31 M	Sore throat	Redness (#)	α -hemolytic <i>Streptococcus</i>	#	500 mg	3	Cured on 3rd day	#	-
7	23 F	Sore throat pyrexia	Redness (#) False membrane (#) 39°C	β -hemolytic <i>Streptococcus</i>	#	500 mg	6	False membrane disappeared at Day 3 Cured on 6th day	#	Anorexia
8	42 M	Sore throat	Redness (#) False membrane (+)	?		500 mg	7	on 3rd day, edness (+); cured on 7th day	#	-
9	62 M	Sore throat	Redness (#)	β -hemolytic <i>Streptococcus</i>	#	500 mg	6	Cured on 6th day	#	-
10	46 M	Sore throat	Redness (#) False membrane (+)	<i>Staph. aureus</i>	-	500 mg	6	Cured on 6th day	#	-
11	27 M	Sore throat	Redness (+)	<i>Neisseria</i>	#	500 mg	6	Redness subsided on 5th day	#	-
12*	18 F	Sore throat	Right peritonsillar region: Swelling (#)	?		500 mg	6	1st day, incision 6th day, cured	#	-
13*	10 M	Sore throat	Right peritonsillar region: Swelling (#)	?		500 mg	9	1st day, incision Cured on 9th day	+	-
14	37 M	Sore throat	Redness (#)	?		500 mg	9	Redness (\pm) on 7th day	+	-

* Peritonsillar abscess

Table 4 Clinical results of pivampicillin in the furuncles of external ear and nose and the suppuration of congenital preauricular fistulas

Age, Sex	Diagnosis	Chief complaint	Clinical findings at 1st examination	Causal organisms	Sensitivity to ABPC	Daily dose	Duration	Clinical course	Effect	Side effect
23, F	Furuncle of right external ear	Otalgia	Redness(++) Swelling(+)	?		500mg	5days	2days after, swelling decreased Cured on 5th day	≠	-
37, M	Furuncle of nose	Pain on tip of nose	Redness(+) Swelling(+)	?		500mg	3	Cured on 4th day	≠	-
24, F	Suppuration of congenital preauricular fistulas	Pain on right preauricular region	Redness(++) Swelling(+)	<i>Staph. aureus</i>	+	500mg	6	Incision was done on 1st day. Pus(++) on 6th day	-	-

扁桃周囲膿瘍 2例 (No.12, 13) は有効 1例, やや有効 1例で, 後者もやや治癒までの日数がのびたが, 治癒に至った症例である。この 2例は, いずれも膿瘍に切開を加え, 濃厚な膿汁の多量排出をみているが, その好気性培養では菌陰性であり, 嫌気性菌の関与が疑われた。

3) 耳癬・鼻癬

外耳道および鼻尖部の癬各 1例の成績はともに著効であった。これら 2例はともに分泌物がえられなかったため, 細菌検査が行なえなかったが, おそらくブドウ球菌性のものと推定されよう (Table 4)。

4) 先天性耳瘻孔化膿症

右側耳前部の先天性耳瘻孔化膿症 1例に本剤を応用したが無効であった。この症例は初診時, 化膿巣に切開を加え排膿をはかり, Pivampicillin 1日 500mg を 6日間投与したが, 膿汁の著明な減少はえられなかった。なお, 本例からは ABPC にディスク法で (+) 感受性の黄色ブドウ球菌を検出している (Table 4)。

5) 総合治療成績

以上, 25症例の治療成績をまとめると Table 5のごとくで, 著効 10例, 有効 10例, やや有効 3例, 無効 2例で, 著効, 有効合わせた治効率は 80% であり, 本剤感受性菌による急性感染症にはよい成績がえられた。

Table 5 Overall clinical results with pivampicillin

Diseases	Result				Total
	Excellent	Good	Fair	None	
Acute suppurative otitis media and acute exacerbation of chronic otitis media	2	4	1	1	8
Acute tonsillitis and peritonsillar abscess	6	6	2		14
Furuncle of external ear and nose	2				2
Suppuration of congenital preauricular fistulas				1	1
Total	10	10	3	2	25
	80%				

6) 副作用

25例中 1例に投与開始後 3日目頃より食欲不振を訴えたものがあつたが, 治癒に至るまで 6日間の投与を持続できた。

治療対象のすべてが外来患者であつた関係上, 肝, 腎などの機能検査が行ないえなかったが, 臨床上, 肝障害, 腎障害を思わせるような所見はみられず, その他にはとくに副作用と思われるものはみられなかった。

IV ま と め

Pivampicillin は1969年 Denmark Leo 社によって開発された新しい合成 Penicillin 剤で, Ampicillin の Pivaloyloxymethyl ester である。本剤は, そのまものかたちでは抗菌作用をもたず, 生体内で分解, 吸収され Ampicillin として抗菌力を発揮するといわれており, 血中濃度は従来 of Ampicillin の2~3倍の高さに達する¹⁾²⁾³⁾。また, JEPPESEN ら⁴⁾は慢性副鼻腔炎あるいは鼻茸の患者を対象として Pivampicillin 356mg 経口投与群と Ampicillin 250mg 筋注群の上顎洞粘膜あるいは鼻茸組織内濃度を測定し, 両者がほぼ同程度の移行を示すと述べ, Pivampicillin では血清内から粘膜組織内への移行率は63~72%であると報告している。また, 上顎洞炎の治療における本剤の有用性についても評価が行なわれている⁵⁾。

我々は, 前述のごとく数種の耳鼻咽喉科感染症25例に本剤を臨床応用し, 著効, 有効合わせて80%の治癒率をえ, Ampicillin 感受性菌による急性感染症には, すぐれた成績をあげうことを認めた。

今回は, Ampicillin との比較対照試験は行なわなかったもので, 本剤の特長である血中濃度の上昇が, 臨床効果とどのように結びついているかは判然とせず, 今後の検討に待ちたい。

副作用に関し, JEPPESEN ら⁵⁾は Pivampicillin を投与した亜急性または慢性副鼻腔炎患者45例中3例に蕁麻疹, 嘔気, 腹痛, 下痢の副作用を認め, このうち1例は投与をただちに中止したと述べており, 第21回日本化学療法

学会シンポジウム席上の発表⁶⁾でも胃腸障害が比較的多いことが指摘されているが, 我々の25症例では1例に食欲不振をみたにすぎず, 投与量が375~500mg/day程度で, 短期間の投与ならば, このように副作用の発現は少ないと思われる。従って, 投与量はあまり増量しない配慮が必要であろう。

文 献

- 1) DAEHNE, VON W.; W. O. GODTFREESSEN, K. ROHOLT & L. TYBRING: Pivampicillin, a new orally active ampicillin ester. *Antimicrob. Agents & Chemother.* : 431~437, 1970
- 2) JORRAN, M.C.; J.B. DE MAINE & W.M.M. KIRBY: Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. *ibid.* : 438~441, 1970
- 3) FOLTZ, E. L.; J. W. WEST, I. H. BRESLOW & H. WALLICK: Clinical pharmacology of pivampicillin, *ibid.* : 442~454, 1970
- 4) JEPPESEN, F. & P. ILLUM: Concentration of ampicillin in antral mucosa following administration of ampicillin sodium and pivampicillin. *Acta Otolaryng.* 73 : 428~432, 1972
- 5) JEPPESEN, F. & P. ILLUM: Pivampicillin (Pondocillin) in the treatment of maxillary sinusitis. *Acta Otolaryng.* 74, 375~382, 1972
- 6) 第21回日本化学療法学会シンポジウム Ampicillin 類似抗生物質抄録集別冊 "Pivampicillin" 1973

PIVAMPICILLIN IN THE TREATMENT OF OTO-RHINO-LARYNGOLOGICAL INFECTIONS

SHUNKICHI BABA, JUN HONDO, KENJI WADA,
TSUTOMU HATANO and TERUO TAKASU

Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya City University, Medical School
(Director: Prof. TERUO TAKASU)

Clinical investigation was made on the effect of pivampicillin in oto-rhino-laryngological infections.

Excellent or good results were observed in 80% among 25 patients with suppurative otitis media, tonsillitis or other infections. One patient complained of anorexia as side effect.