

Pivmecillinam に関する研究

真下啓明・国井乙彦・深谷一太

東京大学医科学研究所内科学教室

まえがき

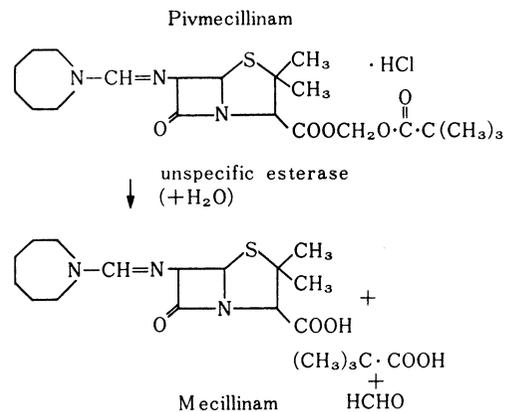
Pivmecillinam は、デンマークのレオ社で開発された新抗生物質で¹⁾²⁾、6位の側鎖が既存の合成ペニシリンのもつ acyl 結合ではなく amidino 結合になった独特の構造を有している。作用機序の点でもペプチドグリカン合成阻害でなく、従来のペニシリンと異った作用点を有し、それは細胞外膜ではないかと想定されている³⁾。経口投与されたのち腸粘膜内のエステラーゼにより3位のエステルが加水分解されて Mecillinam となって吸収され、抗菌力を発揮する。Mecillinam の抗菌作用はとくに *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* などに対してすぐれていると報告されている。Pivmecillinam の Mecillinam への転換における構造式の変化を Fig. 1 に示す。本物質について行った諸検討成績を報告する。

方法および成績

1. 感受性検査

諸菌種の臨床分離株のトリプトソイブイオン(栄研)1夜培養原液(クレブシエラの1株について菌数計算を行ったところ 3×10^9 /ml を示したので 10^9 /ml のオーダ

Fig. 1 Structure of Pivmecillinam and its transformation to Mecillinam



一相当とみなした)と、その同じブイオン10倍希釈液を1白金耳ずつ塗抹し、Mecillinam に対する MIC を測定した。その成績は Table 1 のようで、大腸菌において接種菌量の減少により MIC 値の小くなるものが比較的多くみとめられた。また被検36株中6株(クレブシエラ3, 大腸菌2, サイトロバクター1)において試験平板上含有濃度の増加につれ一旦集落をみとめなくなった

Table 1 MICs of clinical isolates to Mecillinam (Influence of inoculum size)

| MIC μg/ml | <i>Klebsiella</i> | | <i>E. coli</i> | | <i>Proteus mirabilis</i> | | <i>Citrobacter</i> | | <i>Enterobacter</i> | |
|--------------|-------------------|----------------------------|----------------|----|--------------------------|---|--------------------|---|---------------------|---|
| | original A | 10 ⁻¹ dil. B | A | B | A | B | A | B | A | B |
| >100 | 16 | 14 | 2 | 2 | 4 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| 100 | | | | | | | | | | |
| 50 | | | 3 | 1 | | | | 1 | | |
| 25 | | | 4* | | | | | 1 | | |
| 12.5 | | 2 | 2 | 3* | | | | | | |
| 6.3 | 1 | | | | | | | | | |
| 3.1 | | 1 | | | | | | | | |
| 1.6 | | | | 4 | | | | | | |
| 0.8 | | | | | | | | | | |
| 0.4 | | | | 1 | | | | | | |

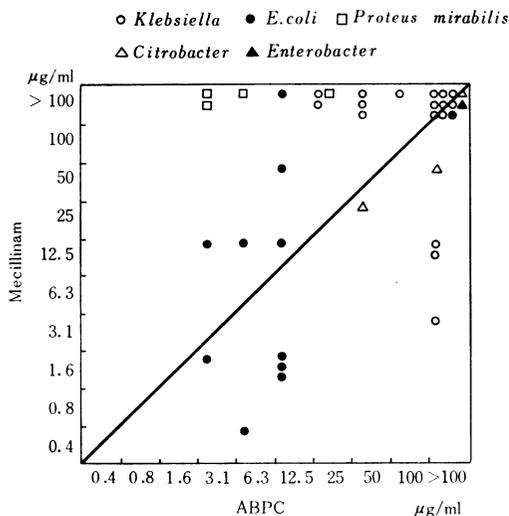
* including NIHJ strain

skip phenomena: 6/36 (*Klebsiella* 3, *E. coli* 2, *Citrobacter* 1)

Table 2 MICs of clinical isolates to Mecillinam in comparison with ABPC (10⁻⁸-diluted culture)

| MIC μg/ml | <i>Klebsiella</i> | | <i>E. coli</i> | | <i>Proteus mirabilis</i> | | <i>Citrobacter</i> | | <i>Enterobacter</i> | |
|--------------|-------------------|------|-----------------|------|--------------------------|------|--------------------|------|---------------------|------|
| | Me- cillinam | ABPC | Me- cillinam | ABPC | Me- cillinam | ABPC | Me- cillinam | ABPC | Me- cillinam | ABPC |
| >100 | 14 | 10 | 2 | 1 | 4 | | 1 | 2 | 1 | 1 |
| 100 | | 2 | | | | | | | | |
| 50 | | 3 | 1 | | | | 1 | 1 | | |
| 25 | | 2 | | | | 1 | 1 | | | |
| 12.5 | 2 | | 3* | 6 | | | | | | |
| 6.3 | | | | 2 | | 1 | | | | |
| 3.1 | 1 | | | 2* | | 2 | | | | |
| 1.6 | | | 4 | | | | | | | |
| 0.8 | | | | | | | | | | |
| 0.4 | | | 1 | | | | | | | |
| Total | 17 | 17 | 11 | 11 | 4 | 4 | 3 | 3 | 1 | 1 |

Fig. 2 Correlogram



のち、1～2枚飛び越えて高濃度薬剤含有平板に再び菌の発育をみるいわゆる skip 現象をみとめた。

1夜培養菌液の10倍希釈液(10⁸/mlの菌数とみなされる)塗抹により、本剤とABPCとのMICの比較を行った。その成績はTable 2のようである。このような比較的多い接種菌量ではMecillinamとABPCの間にはあまり著しい差はMIC値にみとめられなかった。これを相関図であらわしたものがFig. 2である。菌種によってはしかしMecillinamの優位性をみとめるものもみられる。また両者のMIC値の間の相関は明確でないことを示している。両者に対してともに>100 μg/mlの耐性を示す菌株もかなりみとめられた。

上述の検査により10倍希釈液塗抹にてMecillinamに対するMIC値>100 μg/mlの菌株について1夜培養菌液1000倍希釈液を塗抹したときのMIC値を検査した。その成績をTable 3に示す。クレブシエラでは被検14株中6株は1000倍希釈液接種でも同じく>100 μg/mlにとどまつたが、他の8株ではMIC値は0.2～1.6 μg/mlと著しく小さい値となるものもみられた。一方ABPCでも幾分の減少がみとめられた。

MIC値が1夜培養液10倍希釈液塗抹で>100 μg/ml、1000倍希釈液塗抹で50 μg/mlという値をMecillinamに対して示し、ABPCに対しては>100、25 μg/mlというMICをそれぞれ示すクレブシエラ株の1夜培養菌液を平板に塗抹して、50 μgを含有させたMecillinamおよびABPCのディスクを置いて1夜培養後の阻止円の出現の模様を観察した。Mecillinamディスクを置いたとき、1夜培養原液を流したときには阻止円が出なかったが、100倍希釈菌液を流したさいには直径15 mm程度のうすい阻止円があらわれ、阻止円中に数個の孤立集落がみられた。ABPCディスクを置いたときには両平板の間の差は少なかった。

2. 臓器ホモジネートによるエステルの加水分解

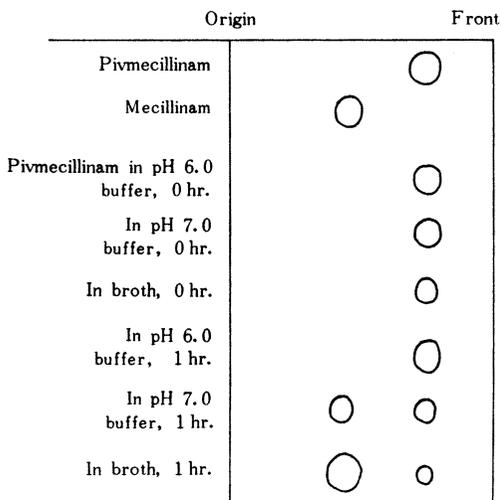
PivmecillinamをpH 6.0、7.0 1/15 M 磷酸緩衝液およびブイオン中に溶解して200 μg/mlとなるようにし、直ちにおよび1時間37℃恒温槽中に静置したのちシリカゲル平板Merck No. 5715上にスポットし、酢酸エチル：酢酸：水=5：2：1の溶媒系を用いて展開し、*E. coli* NIHJ株を試験菌としてバイオオートグラフを製作した。その成績はFig. 3のようで、pH 7.0緩衝液およ

Table 3 Comparison of MIC after reducing inoculum size in strains with MIC of >100 to Mecillinam using original culture

| Species | Mecillinam | | | ABPC | | |
|--------------------------|------------|-------|-------------|----------|-------|-------------|
| | 10×-dil. | 1000× | No. strains | 10×-dil. | 1000× | No. strains |
| <i>Klebsiella</i> | >100 | >100 | 6 | >100 | 50 | 5 |
| | " | 100 | 2 | " | 25 | 2 |
| | " | 50 | 1 | 100 | 50 | 1 |
| | " | 1.6 | 1 | " | 6.3 | 1 |
| | " | 0.8 | 3 | 50 | 50 | 1 |
| | " | 0.2 | 1 | " | 25 | 1 |
| | " | | | " | 12.5 | 1 |
| | " | | | 25 | 12.5 | 1 |
| <i>E. coli</i> | >100 | 50 | 1 | >100 | 50 | 1 |
| | " | 0.8 | 1 | 12.5 | 3.1 | 1 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | >100 | 50 | 3 | 25 | 1.6 | 1 |
| | " | 25 | 1 | 6.3 | 1.6 | 1 |
| | | | | 3.1 | 1.6 | 2 |
| <i>Enterobacter</i> | >100 | >100 | 1 | >100 | >100 | 1 |
| <i>Citrobacter</i> | >100 | >100 | 1 | >100 | >100 | 1 |

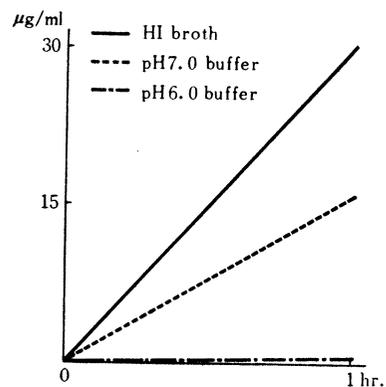
Fig. 3 Bioautogram of Pivmecillinam in various solutions

Solvent : Ethyl acetate : Acetic acid :
Water = 5 : 2 : 1
Test strain : *E. coli* NIHJ



びブイオン中で Pivmecillinam から Mecillinam への転換が起つていることが知られ、ブイオン中でより速やかに進行していることも示された。図の上部に標準物質

Fig. 4 Production of Mecillinam from Pivmecillinam solutions of 200 $\mu\text{g/ml}$



水溶液を作製して直ちにスポットしたときのものを示す。標準物質の一定量をスポットしたのから検量曲線をつくり、産生される Mecillinam の濃度を測定すると Fig. 4 のようになり、Fig. 3 での阻止円の大きさの差が濃度値で示されている。

5倍希釈の各動物の臓器ホモジネートを pH 6.0 磷酸緩衝液で作製してさらに40倍希釈し、200倍希釈としたものと Pivmecillinam の1,000 $\mu\text{g/ml}$ 溶液を同緩衝液

Fig. 5 Production of Mecillinam from mixture of Pivmecillinam with liver homogenates

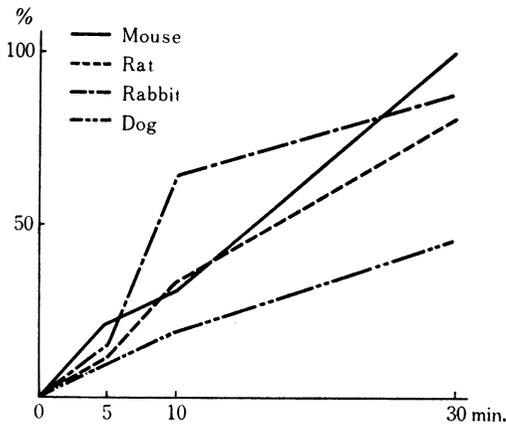
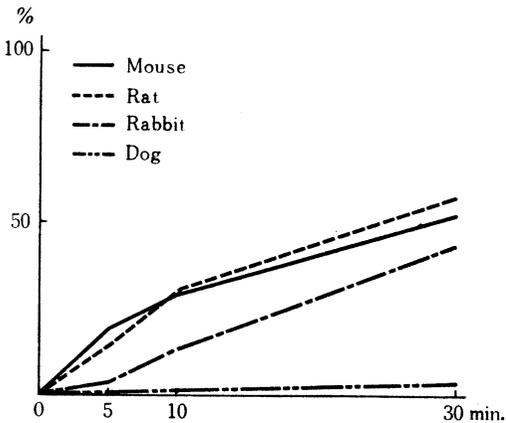


Fig. 6 Production of Mecillinam from mixture of Pivmecillinam with intestinal homogenates



で作製し、両者を0.2 ml 宛等量混和して37°Cの恒温槽に置き、経時的に沸騰水溶液中に1分間静置して反応を止め、遠沈した上清を薄層平板にスポットし、産生されるMecillinamを同様にしてバイオオートグラフ上で定量した。

肝ホモジネートを用いたときの成績はFig. 5のようである。マウス肝を用い、30分後に産生されるMecillinamの濃度値を100として各点の産生量を%で示した。従来のエステル型ペニシリンと同じくマウス、ラット、ウサギでは速やかであり、イヌではやや遅かった。

腸ホモジネートを用いたときの成績はFig. 6のようであった。肝に比べて30分後に産生されるMecillinamの量はこの実験条件では少なかった。またラット、マウ

Fig. 7 Influence of colchicin pre-treatment on hydrolysis of Pivmecillinam by intestinal homogenates of mice

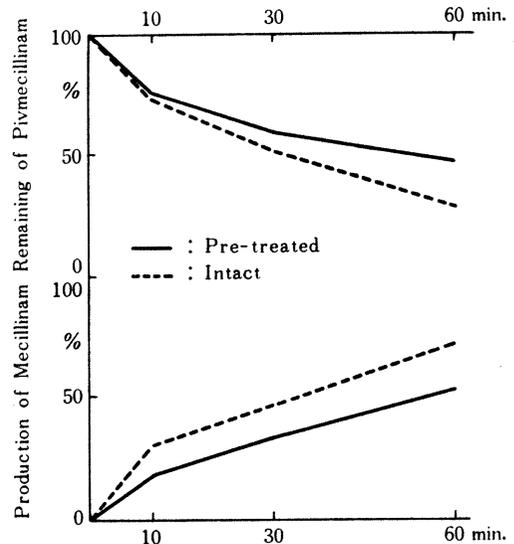
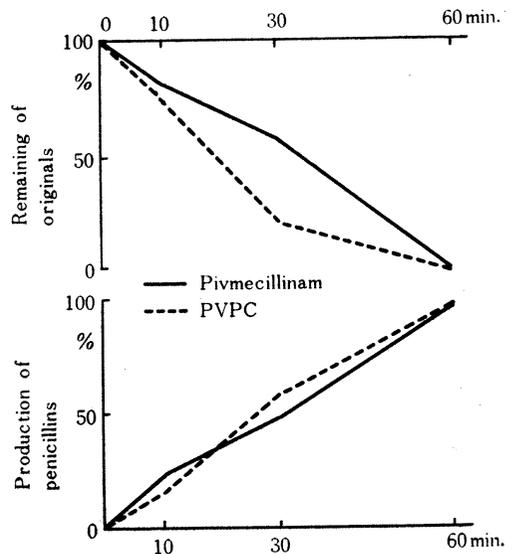


Fig. 8 Hydrolysis of Pivmecillinam compared with PVPC by intestinal homogenates of mice



スでは転換が比較的早く、ウサギがこれに次ぎ、イヌでは著しくおそく30分後にもほとんどMecillinamの産生をみとめなかった。

マウスにコルヒチン200 μg/100 gを2日間経口投与したのちとり出した腸と無処置マウスの腸について同時に比較したときの成績はFig. 7のようである。前処置したマウス腸では転換率が少なかった。

Table 4 Clinical results with Pivmecillinam

| Cases | Diseases | Causative organisms | Doses g × day | Clinical effects | Side effects |
|--------------|-------------|---|---------------|------------------|--------------|
| S. H. 74 y m | Pneumonia | Normal flora | 0.8 × 14 | Good | None |
| S. I. 72 m | Pneumonia | Normal flora + <i>Serratia</i> | 0.4 × 14 | Fair | None |
| W. M. 71 f | Pneumonia | Normal flora + <i>Klebsiella</i> | 0.4 × 10 | Poor | None |
| J. A. 60 f | Tonsillitis | <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Strept. viridans</i> | 0.4 × 3 | Good | None |
| S. A. 43 f | Tonsillitis | Normal flora | 0.2 × 14 | Good | None |
| T. Y. 35 m | Tonsillitis | Normal flora | 0.8 × 12 | Fair | None |
| S. H. 36 f | U. T. I. | <i>E. coli</i> > 10 ⁵ | 0.4 × 9 | Good | None |
| N. O. 65 f | U. T. I. | <i>E. coli</i> > 10 ⁵ <i>Strept. faecalis</i> > 10 ⁵ | 0.2 × 21 | Poor | None |
| K. T. 53 f | U. T. I. | <i>Strept. faecalis</i> > 10 ⁵ | 0.2 × 14 | Good | None |
| S. K. 46 f | U. T. I. | <i>Klebsiella</i> > 10 ⁵ | 0.4 × 12 | Fair | None |
| K. S. 52 f | U. T. I. | <i>E. coli</i> > 10 ⁵ | 0.15 × 14 | Good | Urticaria ? |

Table 5 MIC of isolates to Mecillinam and ABPC at inoculum size of 100 × -diluted culture

| Source | Genus | MIC μg/ml | |
|--------------|-----------------------------|------------|------|
| | | Mecillinam | ABPC |
| S. I. Sputum | <i>Serratia</i> | >100 | 100 |
| W. M. Sputum | <i>Klebsiella</i> | 0.8 | |
| J. A. Throat | <i>Enterobacter cloacae</i> | >100 | >100 |
| S. H. Urine | <i>E. coli</i> | >100 | >100 |
| N. O. Urine | <i>E. coli</i> | 12.5 | >100 |
| N. O. Urine | <i>Strept. hemolyticus</i> | >100 | 50 |
| K. S. Urine | <i>E. coli</i> | 6.3 | >100 |

マウスの同じ腸ホモジネートについて、同一の実験条件下で、Pivmecillinam または Pivampicillin の Mecillinam または Ampicillin への転換の様相を比較したところでは Fig. 8 のように60分後の時点での転換率はバイオオートグラフの阻止円の大きさの推移からみて両者ほぼ等しかった。

3. 臨床使用成績

昭和50年6月より11月における Pivmecillinam の臨床使用例は Table 4 に示すように11例である。1日量

0.15ないし0.8 gを3ないし21日間使用した。効果判定は呼吸器感染症では臨床所見の推移を、尿路感染症では原因菌の消長を中心として行った。肺炎3例では有効1, やや有効1, 無効1, 扁桃炎3例では有効2, やや有効1, 尿路感染症5例では有効3, やや有効1, 無効1の成績であった。副作用としては1例に投与開始8日目頃一過性に頸部にのみじんましん様発疹をみとめたが、そのまま投与を継続することができ、本剤によるものと決定することはできなかった。

Table 5 は7例について分離菌の MIC 値を1夜培養原液の100倍希釈液について測定した数値を示す。喀痰または咽頭粘液から分離されたグラム陰性桿菌の MIC 値と臨床効果との関連は十分でなく、W. M. 例, S. I. 例などにおいて分離菌が原因菌とし難いことを示唆している。尿路感染例においても不一致がみとめられ、S. H. 例の大腸菌は MIC > 100 μg/ml であったが臨床的には有効であった。尿中濃度がこれを上回ったものと思われる。N. O. 例は原因菌と考えられた大腸菌および腸球菌は消失したが、MIC > 100 μg/ml の溶血レンサ球菌 > 10⁵/ml と菌交代をみとめた。

2, 3の症例を図示すると、Fig. 9はS. H. 肺炎例であるが、本例ではPivmecillinam 1日0.8 g 14日間の投与によりX線上の陰影減退、喀痰数の減少をみとめ、順調な経過をとり有効とされた。喀痰培養では常在

Fig 9 S. H. 74 yr. m. Pneumonia

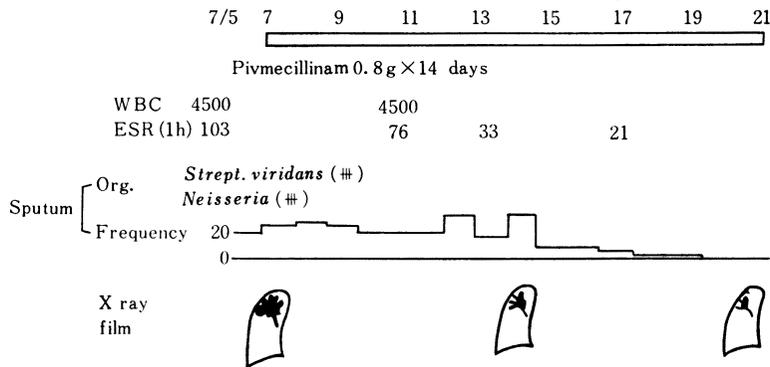
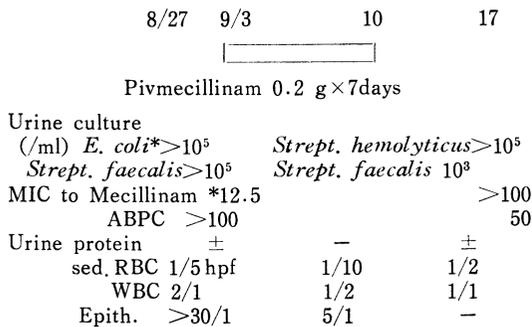


Fig. 10 N. O. 65 yr. f. U.T.I.

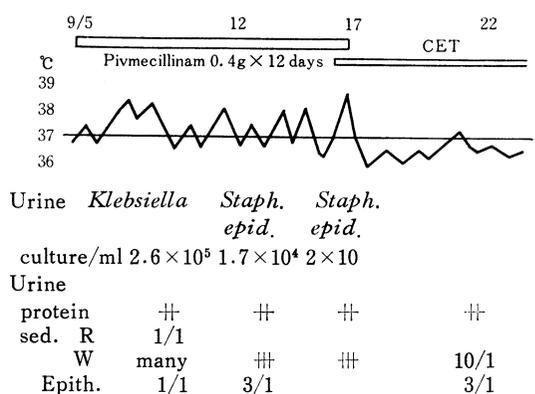


菌叢のみで、原因菌の推定はできなかった。Fig. 10は N. O. 尿路感染症例を示す。Pivmecillinam 1日0.2g 7日間投与の外来患者である。原因菌の消失はえられたが、菌交代をみとめたため Table 4 には無効と記載されているが、原因菌の消失したことからみれば有効（菌交代）と判定することもできる。Fig. 11 S. K. 例は人工血液透析中の患者に起った尿路感染症である。Pivmecillinam 1日0.4g 12日間投与中、10⁵/ml 存在したクレブシエラは消失したが、発熱のみ持続し、CETに変更して下熱に赴くという経過を示した。このためやや有効と判定した。原因菌の消長を重視すれば有効といえることができる。

S. I. 肺炎例は Pivmecillinam 0.4g 14日間の投与により X線陰影は緩やかに縮小に赴いた。当初喀痰中には常在菌叢に加えて *Serratia* をみとめたが、この *Serratia* は投与3日後には減少を示し、6日目には検出しなかった。臨床経過からみて原因菌とすることも妥当性を有すると思われた。しかし本菌の Mecillinam に対する MIC は >100 µg/ml であり、本剤投与により除去されるとは考え難く、原因菌と決定することは躊躇された。

W. M. 肺炎例は Pivmecillinam 0.4g 10日間の使用

Fig. 11 S. K. 46 yr. f. U.T.I. under hemodialysis



により、白血球数は13200→9400と好転をみたがX線上の陰影はむしろやや増加の傾向を示したため本剤を中止して TC に変更し、結核症を考慮して RFP, INH を併用した。従って本剤の効果判定は無効とされた。当初喀痰中に証明された MIC 0.8 µg/ml の感性クレブシエラはその後も常在菌叢に混在して出現し続けていた。原因菌を決めることはできなかった。

J. A. 扁桃炎例は Pivmecillinam 0.4g 3日間投与で白苔減少し、下熱に赴き、白血球数も14200→7800と正常化し有効とされた。赤血球数398万→356万、ヘマトクリット39%→35%、白血素量13.6g/dl→11.7g/dlとそれぞれ減少した。これは病初発熱、発汗と咽頭痛のため摂水不如意で体液の濃縮があり検査値をつり上げていたものと考えられた。S. A. 扁桃炎例は Pivmecillinam 0.2g 14日間投与で咽頭痛は次第に消退したが、扁桃肥大は存続した。糖尿は本剤投与前後ともに陽性であった。有効と判定された。T. Y. 扁桃炎例は 0.8g 12日間とかなりの量の Pivmecillinam を用いている。白血球数は12100→9000と減少したが咳嗽が続き、扁桃肥大

Table 6 Laboratory findings

| Cases | S. I. | | W. M. | | J. A. | | S. A. | | S. H. | | N. O. | | K. T. | | S. K. | | K. S. | | T. Y. | |
|-----------------------|-----------------|-------|-------------------|-------------------|--------|-------|--------|-------|----------------|-------|----------------|---------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|---------------------------|----------------|-----------------------------|--------|-------|
| | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After | Before | After |
| WBC | 6500 | 4200 | 13200 | 9400 | 14200 | 7800 | 7700 | 7100 | | | | | | | 8700 | 9600 | 5300 | 5700 | 12100 | 9000 |
| RBC(10 ⁴) | 318 | 310 | 335 | 358 | 398 | 356 | | | | | | | | | 258 | 258 | | | | |
| Ht | 37 | 36 | 33 | 35 | 39 | 35 | | | | | | | | | 24 | 22 | | | 44 | 42 |
| ESR(1h) | 35 | 42 | 60 | 67 | 18 | 40 | 18 | 8 | | | | | | | | | 7 | 9 | | |
| Org. | <i>Serratia</i> | (-) | <i>Klebsiella</i> | <i>Klebsiella</i> | | | | | <i>E. coli</i> | (-) | <i>E. coli</i> | <i>Strept. hem. facc.</i> | <i>Strept. facc.</i> | <i>Strept. facc.</i> | <i>Klebsiella</i> | 20/ml <i>Staph. epid.</i> | <i>E. coli</i> | Gr (+) <i>Cocci bacilli</i> | | |
| Urine prot. | | | ± | - | ± | ± | - | - | - | - | ± | ± | ± | ± | ± | ± | - | - | - | - |
| sugar | | | - | - | - | - | ± | ± | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| sed. R | | | 1/1hpf | 1/all | 12/1 | 1/1 | 1/1 | 1/7 | 1/all | 1/5 | 1/2 | 2/1 | 1/10 | 1/1 | 1/1 | 10/1 | 1/5 | 1/all | 1/5 | 1/1 |
| W | | | 11/1 | 1/10 | >30/1 | 26/1 | 1/1 | 1/1 | 3/1 | 2/1 | 1/1 | >30/1 | 1/1 | >30/1 | >30/1 | 10/1 | 1/5 | 1/all | 1/5 | 1/1 |
| GOT | | | 50 | 18 | | | 11 | | | | | | | | 4 | 10 | 1/5 | 1/1 | 22 | 20 |
| GPT | | | 29 | 12 | | | 9 | 6 | | | | | | | 1 | 7 | | | 20 | 12 |
| ALP(B-L) | | | 4.0 | 3.1 | | | 1.4 | 1.3 | | | | | | | 5.6(KA) | 5.8 | | | 1.3 | 1.3 |
| BUN | | | | | | | 12.5 | 15.4 | | | | | | | 28 | 26 | | | | |
| Cr | | | | | | | 0.9 | 1.1 | | | | | | | 4.0 | 3.8 | | | | |

は終始みとめられた。効果はやや有効と判定した。

S. H. 尿路感染症例は 0.4 g 9日間投与で、原因菌である大腸菌は $>10^5$ /ml から1週後再来時に陰性となり有効と判定された。本例の原因菌は Mecillinam, ABPC にともに $>100 \mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC を示した。本剤投与前 Amoxycillin 1日 1.0 g 11日間服用したのち臨床症状は好転したが、菌が存続した症例であり、Amoxycillin にひき続いて投与された Pivmecillinam によって菌の陰性化を達しえた。K. T. 尿路感染症例は腸球菌を原因菌とする例で、本剤1日 0.2 g 14日間投与を行ったが、1週後の再来時菌は陰性となり有効と判定された。K. S. 尿路感染症例は大腸菌 $>10^5$ /ml をみとめ、本剤1日 0.15 g 14日間投与を行った。1週後に既に大腸菌は消失し、グラム陽性短桿菌を少数みとめる程度となり、臨床症状も軽快したので有効と判定された。

Table 6 は各種臨床検査成績を施行された分についての一覧表である。この範囲内において本剤投与によると思われる異常所見の出現はみとめられなかった。

考 案

Pivmecillinam はペニシリン核の6位側鎖が amidino 結合になっている点に構造上従来のペニシリンと異なる特色がある。3位側鎖に pivaloyloxymethylester が結合していることは、レオ社で以前発表された Pivampicillin と同様である。本剤は経口投与により腸粘膜のエステラーゼにより加水分解をうけ、エステル結合が切れ、既に門脈中においては Mecillinam となって肝に入り、さらに全身循環系に入り、Mecillinam として抗菌力を発揮すると解されている。

Mecillinam の MIC 測定を行ったさい、接種菌量の影響をうけることが大きく、また菌種によってその影響のうけ方を異にし、大腸菌などで著しい傾向をみとめた。このことが臨床成績とどのような関連を持つのか興味あるところである。またこのことの起る理由が何故であるかについても検討を要しよう。実験中濃度段階の順序を飛ばして、高濃度薬剤含有平板に再び集落の発生をみとめる、いわゆる skip 現象がときにみとめられたが、自然耐性菌の比較的高頻度であることを示唆しているものとも考えられる。

各種グラム陰性桿菌のトリプトソイブイオン1夜培養菌液中の菌数を少数の菌株について計算すると、 10^9 /ml のオーダーであったので、10倍希釈液をつくらせて 10^8 /ml と設定し、まずこの菌液の接種で MIC を測定し、 $>100 \mu\text{g}/\text{ml}$ を示した菌株については 10^8 /ml と考えられ

る希釈液をつくらせて再び測定を行った。しかしすべての菌株において1夜培養液中の菌数は一定とは限らないので、原液とか10倍希釈液とかいう記載に従った。

Pivmecillinam は溶液中とくにアルカリ側では容易に Mecillinam に転換し、ブイオン中でも速やかに Mecillinam に転換することが知られた。Pivmecillinam 自体には抗菌力はないといわれるが、薄層平板上で展開により分離した Pivmecillinam は操作継続中に Mecillinam に転換し、抗菌力を有するに到り、Mecillinam の Rf 値と異った Rf 値の位置に阻止円を呈するため、認識可能となってくるものと考えられる。

動物の臓器ホモジネートと Pivmecillinam との混和により、Mecillinam への転換が起る様相は動物の種類により異なり、とくにイヌの腸においてもっとも転換能力が乏しかった。これらは Pivampicillin の Ampicillin への転換の様相と類似しており、他の動物ではほとんどみとめられなかったのに、イヌでは Pivampicillin 投与後の門脈血中にかなりの濃度の Pivampicillin を認め、肝毒性の発現をみたといわれていることから類推すると、同様の機序が起りうると考えられる。腸エステラーゼの乏しい個体がかもしヒトにもあるとすれば、Pivmecillinam もそのままの形で肝に達し、負荷となり、肝障害を発現する可能性も想定される。

臨床経験において本剤内服による消化器症状の発現例は私共の症例においては見られず、Pivampicillin で経験された消化器副作用の発生率に比してかなり低率に止まるものと思われる。3位のエステル構造は同一であつても問題とならなかったのは有利であった。本剤は ABPC, Amoxycillin などに耐性の大腸菌やクレブシエラによる比較的軽症感染症、尿路感染症を中心として使用されるものと考えられる。

結 論

新しい β ラクタム抗生物質 Pivmecillinam について 2, 3の検討を行い、次の成績をえた。

1. 臨床分離グラム陰性桿菌各菌種の Mecillinam に対する感受性値を測定し、接種菌量による影響をうけやすいこと、ときに濃度段階平板上、間をあげて高濃度平板に集落をみとめることが観察された。100倍希釈菌液接種時の大腸菌・クレブシエラの感受性値にはすぐれたものもみとめられた。

2. 緩衝液・ブイオン中などで Mecillinam へ転換することがバイオオートグラフによりみとめられた。各種動物臓器ホモジネートとの混合により Mecillinam への転換が種々の速度でみとめられた。とくにイヌの腸では

転換速度がきわめて遅かった。

3. 臨床的には肺炎3例, 扁桃炎3例, 尿路感染症5例の11例に使用した。その成績は有効6例, やや有効3例, 無効2例と判定された。1例に一過性じんましん様発疹が訴えられたが投与続行中消失した。本剤によるものと決めることはできなかった。本剤投与前後に施行した範囲の臨床諸検査成績でも異常値の出現はみられなかった。

文 献

1) GREENWOOD, D. & F. O'GRADY : FL 1060, a

new beta-lactam antibiotic with novel properties. *J. Clin. Path.* 26 (1) : 1~6, 1973

2) GREENWOOD, D. ; H. L. BROOKS, R. GARGAN & F. O'GRADY : Activity of FL 1060, a new β -lactam antibiotic, against urinary tract pathogens. *J. Clin. Path.* 27 (3) : 192~197, 1974

3) MATSUHASHI, S. ; T. KAMRYO, P. M. BLUMBERG, P. LINNETT, E. WILLONGHBY & J. L. STROMINGER : Mechanism of action and development of resistance to a new amidino penicillin. *J. Bact.* 117 (2) : 578~587, 1974

STUDIES ON PIVMECILLINAM

KEIMEI MASHIMO, KAZUFUTO FUKAYA and OTOHIKO KUNII

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

On a new β -lactam antibiotic, pivmecillinam, some studies were performed and the following results were obtained.

1. The susceptibility of various species of gram-negative bacilli isolated from clinical specimens was tested against mecillinam comparing with those of ampicillin. It was observed that the MIC values were apt to be influenced by inoculum size and sometimes colonies were found on the plates containing with higher concentration of drug, skipping one or more plates in the graded series of two fold dilution. The susceptibilities of some strains of *Klebsiella* and *E. coli* using inoculum size of 100 fold dilution of overnight culture were considerably excellent comparing with that obtained by original culture.

2. The conversion of pivmecillinam to mecillinam in broth and pH 7.0 phosphate buffer solution was confirmed using bioautography. The mixing of pivmecillinam with organs' homogenates of various animal species led to the production of mecillinam at different speeds. Especially the speed was the slowest in case of dog intestine.

3. Clinically pivmecillinam was administered to a total of 11 cases, that is, 3 of pneumonia, 3 of tonsillitis and 5 of urinary tract infection. The results were judged as effective in 6 cases, fair in 3 and poor in 2. Though urticaria-like eruption was observed transiently in one case, it subsided during the continuation of administration without the confirmation of causative agent. Various laboratory findings obtained before and after the medication revealed no abnormal values in any item of examination.