

Pivmecillinam に関する臨床的研究

上田 泰・松本文夫・齊藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久
柴 孝也・山路武久・三枝幹文・井原 裕宣・野中 誠
東京慈恵会医科大学第二内科学教室

I. はじめに

Penicillin G から 6-aminopenicillanic acid を得る技術が開発されて以来、多くの合成 penicillin 剤が誕生している。

1972年 LUND および TYBRING¹⁾によって開発された Pivmecillinam は内服後すみやかに吸収され、腸管粘膜内の esterase により 3 位の pivaloyloxymethylester が加水分解されて Mecillinam となり、グラム陰性桿菌に対してすぐれた抗菌作用を発揮する経口用の新合成 penicillin 剤である²⁾。

今回、われわれは本剤について若干の臨床検討を試みたので、以下その成績を報告する。

II. 研究方法ならびに成績

1. 抗 菌 力

1) 測 定 方 法

臨床分離の *E. coli*, *Klebsiella* および *Proteus mirabilis* 各27株に対する Mecillinam の最小発育阻止濃度(以下 MIC と略)を日本化学療法学会標準法によって測定した。Mecillinam の希釈系列は 100 $\mu\text{g/ml}$ から 0.39 $\mu\text{g/ml}$ までの 2 倍希釈、培地には pH 7.2 の Heart Infusion 寒天培地を用いた。接種菌量は 1 夜培養菌液 (10^8 cells/ml) およびその 100 倍希釈菌液 (10^6 cells/ml) の 1 白金耳(内径 1 mm) で、菌接種後 37°C, 24 時間培養、完全に発育を阻止された最低の濃度をもって MIC とした。なお同時に Ampicillin (以下 ABPC と略) の MIC を測定し、本剤のそれと比較した。

2) 成 績

Mecillinam の *E. coli* に対する抗菌力は、菌量 10^8 cells/ml 接種では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak があり、それ以下では 27 株中 19 株 (70.4%) が発育を阻止されたに過ぎなかった。 10^6 cells/ml 接種では peak は ≤ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に移行し、しかも 25 株 (92.6%) がその濃度以下で発育を阻止された。

一方、ABPC は菌量 10^8 cells/ml 接種では MIC の peak は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあり、27 株中 19 株 (70.4%) がそれ以下の濃度で、また 10^6 cells/ml 接種では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に peak が移行し、23 株 (85.2%) がそれ以下の濃度で発育を阻止された (Table 1, Fig. 1)。Mecillinam と ABPC の *E. coli* に対する抗菌力の相関は Fig. 2 のごとく、 10^8 cells/ml 接種では Mecillinam の方が 2~8 段階すぐれた抗菌力を示した。

Klebsiella に対する Mecillinam の抗菌力は、 10^8 cells/ml 接種では 27 株中 20 株 (96.3%) が ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ の高い MIC を示したが、 10^6 cells/ml 接種では 27 株中 25 株 (92.6%) が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の低い MIC を示し、その peak も ≤ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に移行した。

ABPC は 10^8 cells/ml 接種では 27 株中 25 株 (92.6%) が ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ の高い MIC を示し、 10^6 cells/ml 接種では 25~50 $\mu\text{g/ml}$ と MIC の低下傾向を認めたが、peak は 50 $\mu\text{g/ml}$ にあり、Mecillinam にくらべるとその移行度はわずかであった (Table 2, Fig. 3)。

Mecillinam と ABPC の *Klebsiella* に対する抗菌力の相関は Fig. 4 のごとく、 10^8 cells/ml 接種では 1 株を除いて他はすべて両剤間に高い相関がみられた。しかし、 10^6 cells/ml 接種では Mecillinam の方が 3~7 段

Table 1 Susceptibility of *E. coli* to Mecillinam and ABPC

Drugs	Inoculum size (cells/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Mecillinam	10^8		1	1	5	4	8	4		2	2
	10^6	25		1			1				
ABPC	10^8				5	7	11			2	2
	10^6		1		5	17					4

Fig. 1 Susceptibility of *E. coli* to Mecillinam and ABPC

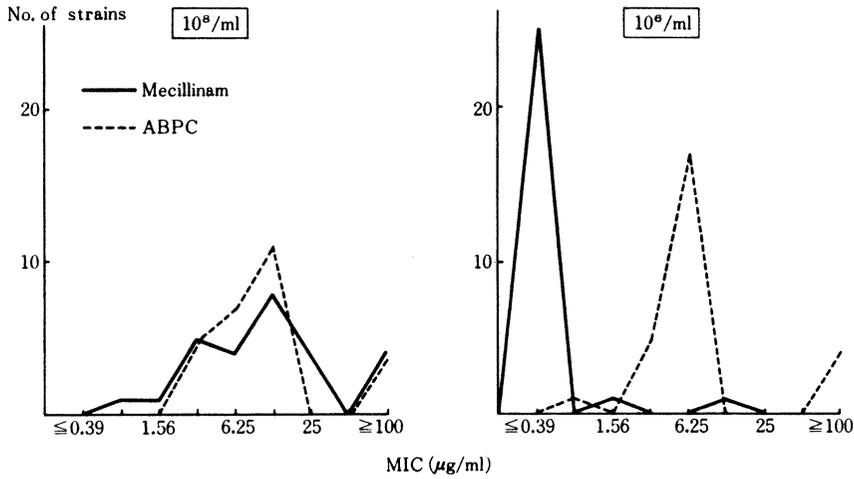


Fig. 2 Correlogram between Mecillinam and ABPC
—*E. coli*—

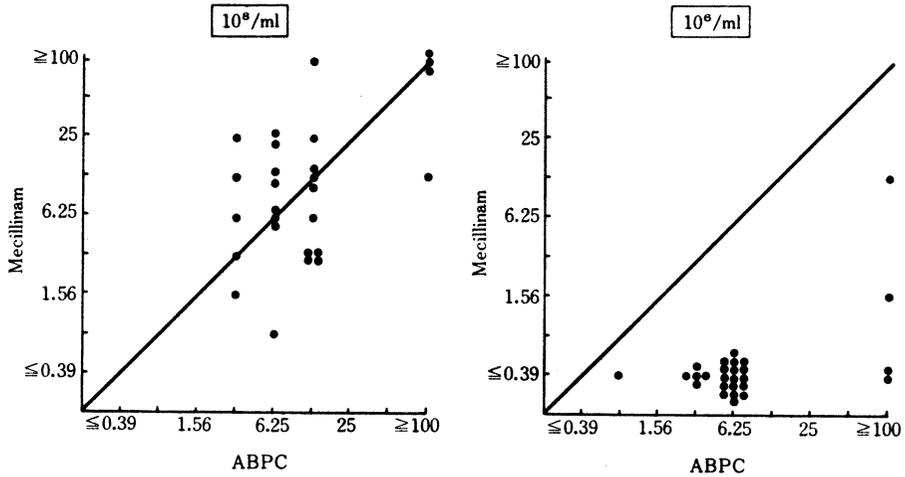


Table 2 Susceptibility of *Klebsiella* to Mecillinam and ABPC

Drugs	Inoculum size (cells/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
Mecillinam	10^8 10^6	1 12	10	1	1	1					26 2
ABPC	10^8 10^6							8	12	2	25 7

Fig. 3 Susceptibility of *Klebsiella* to Mecillinam and ABPC

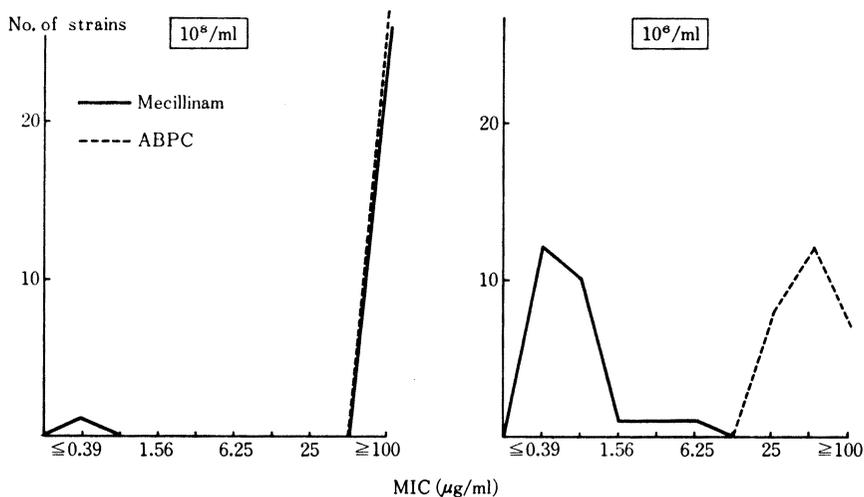


Fig. 4 Correlogram between Mecillinam and ABPC

--*Klebsiella*--

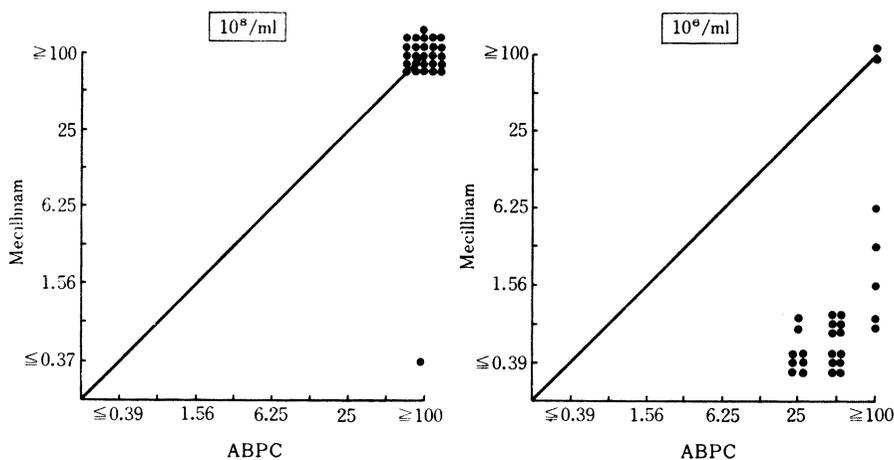


Table 3 Susceptibility of *Proteus mirabilis* to Mecillinam and ABPC

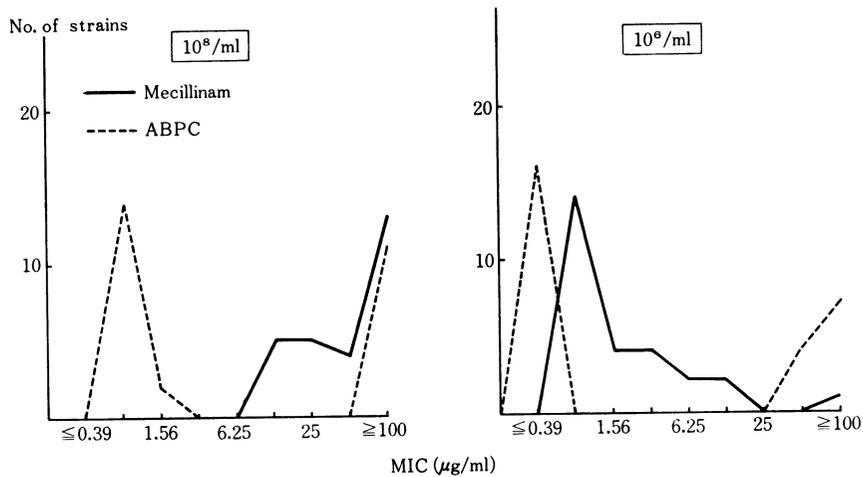
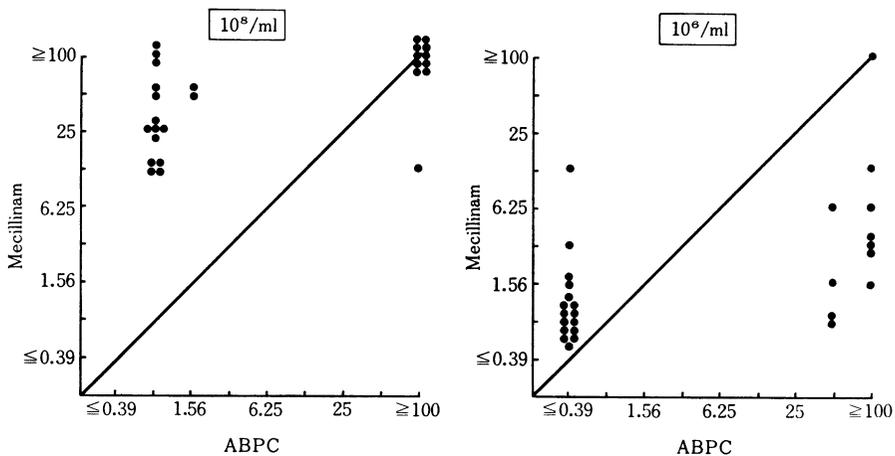
Drugs	Inoculum size (cells/ml)	MIC (μg/ml)									
		≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Mecillinam	10 ⁸										
	10 ⁶		14	4	4	2	5	2	5	4	3
ABPC	10 ⁸										
	10 ⁶	16	14	2						4	4

階すぐれた抗菌力を示した。

Proteus mirabilis に対する Mecillinam の MIC は 10⁸ cells/ml 接種では12.5 μg/ml またはそれ以上に分布し、その peak は≥100 μg/ml であった。10⁶ cells/

ml 接種での MIC の peak は0.78 μg/ml に移行し、≥100 μg/ml の高度耐性株は1株みとめられたに過ぎなかった。

ABPC の10⁸ cells/ml 接種では27株中16株 (59.3%)

Fig. 5 Susceptibility of *Proteus mirabilis* to Mecillinam and ABPCFig. 6 Correlogram between Mecillinam and ABPC
—*Proteus mirabilis*—

が0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 分布を示し、 10^6 cells/ml 接種では ≤ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に16株 (59.3%) が分布した (Table 3, Fig. 5)。

Proteus mirabilis に対する Mecillinam, ABPC 両剤の抗菌力の相関は Fig. 6 にみるごとく、他の2菌種とは異なり、 10^8 cells/ml 接種では ABPC の方がすぐれていたが、 10^6 cells/ml 接種では ABPC 耐性株の多くは Mecillinam の0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で発育が阻止された。

2. 血中濃度ならびに尿中排泄

1) 対象ならびに測定方法

健康成人3例および慢性腎不全患者1例 (Ccr 14.0

ml/min) に Pivmecillinam を 50 mg 早期空腹時に1回経口使用した際の血中濃度を測定した。

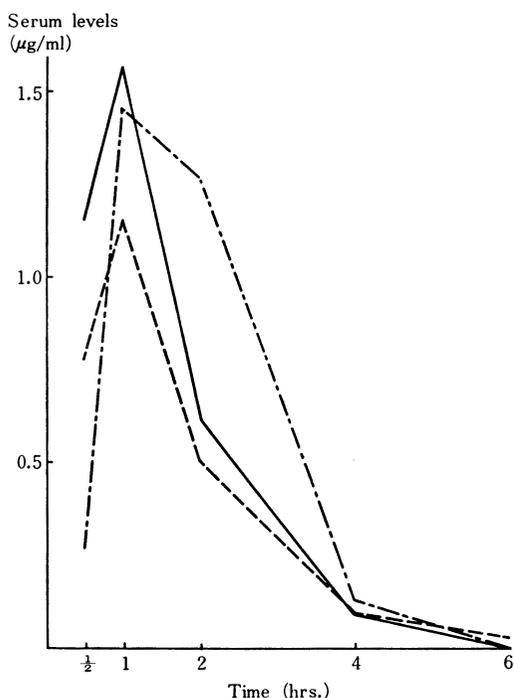
測定は *E. coli* NIHJ 株を検定菌とした薄層 cup 法により行った。なお標準液の作製にはヒト血清を用いた。また、血中濃度測定と同時に本剤経口使用後0~2時間、2~4時間、4~6時間の尿中濃度を測定し、この値に尿量に乗じて各時間帯の尿中回収量を算出し、さらに内服6時間までの尿中回収率を求めた。

測定は血中濃度と同様、*E. coli* NIHJ 株を検定菌とした薄層 cup 法により行ない、標準液は pH 7.2 の磷酸緩衝液で作製した。

Table 4 Urinary excretion of Mecillinam
Pivmecillinam 50 mg oral (fasting)

Name	Age/Sex	B.W. (kg)	0~2 (hrs.)	2~4	4~6	Recoveries(%) 0~6
M. S.	41/m	60	95.0 $\mu\text{g/ml}$ 19.57 mg	39.05 7.03	28.70 2.07	28.67 mg (57.3)
T. S.	39/m	64	118.15 14.18	34.94 6.29	31.25 1.33	21.80 (43.6)
M. U.	26/m	53	250.0 15.0	118.15 6.14	41.9 2.01	23.15 (46.3)
S. I.*	53/m	58	20.0 1.44	24.95 2.12	19.8 2.73	6.29 (12.5)

* Uremic pt.

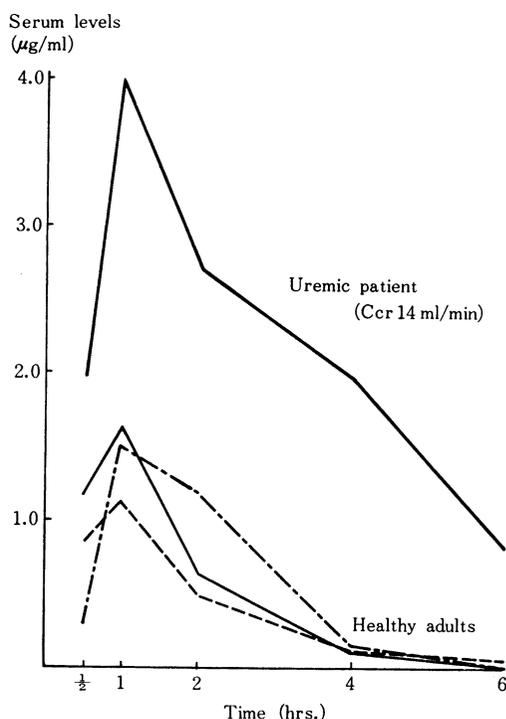
Fig. 7 Serum levels of Mecillinam
Pivmecillinam 50 mg oral (fasting)
healthy adults

2) 成績

健康成人に本剤50 mg を1回経口使用した際の血中濃度は、内服1時間後に peak 値1.15~1.56 $\mu\text{g/ml}$ を示したが、以後漸減して6時間後には0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下となった。血中半減期は平均0.8時間であった (Fig. 7)。

尿中濃度は0~2時間でそれぞれ95.0, 118.15, 250.0 $\mu\text{g/ml}$, 2~4時間では39.05, 39.94, 118.15 $\mu\text{g/ml}$, 4~6時間では28.70, 31.25, 41.9 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、6時間までの尿中回収率はそれぞれ57.3, 43.6, 46.3% (平均49.1%) であった (Table 4)。

慢性腎不全患者に本剤50 mg を1回経口使用した際の血中濃度は、30分値1.92, 1時間値3.94, 2時間値2.71, 4時間値1.92, 6時間値0.18 $\mu\text{g/ml}$ と健康成人

Fig. 8 Serum levels of Mecillinam
Pivmecillinam 50 mg oral (fasting)

のそれとくらべていずれの時間でも高値を示し、かつ血中半減期も2.26時間と健康成人の約3倍の延長を認めた (Fig. 8)。

尿中濃度は Table 4 のごとく、0~2時間20.0, 2~4時間24.95, 4~6時間19.8 $\mu\text{g/ml}$ で、6時間までの尿中回収率は12.5%に過ぎなかった。

III. 臨床成績

1. 対象ならびに使用方法

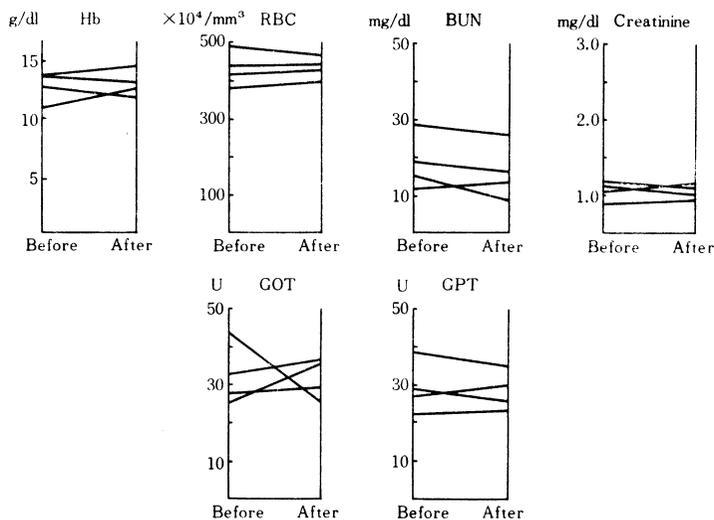
膀胱炎1例, 急性膀胱炎1例, 慢性膀胱炎1例, 急性腎盂腎炎2例の5症例に Pivmecillinam を臨床使用した。

Table 5 Clinical results with Pivmecillinam

No.	Case	Age, Sex	Diagnosis	Causative organism (MIC)	Administration		Results	Side effects
					Daily dose (mg)	Duration (days)		
1	K. F.*	30, m	Cystitis	<i>Klebsiella pneum.</i> (0.78→6.25)	400 400~100	7 24	Good→Relapse Good	—
2	T. N.	17, f	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (0.2)	400	10	Good	—
3	K. K.	19, f	Chronic cystitis	<i>E. coli</i> (0.78)	400	14	Good	—
4	Y. T.	70, f	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (0.2)	400	14	Good	—
5	H. M.	61, m	Acute pyelonephritis	<i>Klebsiella pneum.</i> (6.25→>>100)	400	10	Failure	—

* Renal transplanted

Fig. 9 Laboratory findings before and after administration of Pivmecillinam



本剤の1日使用量は400 mg (2回に分服), 使用期間は10~31日間であった。

臨床効果判定基準は治療開始3日以内に細菌尿および膿尿がともに消失し, その他の自, 他覚症状の改善をみたものを著効, 4~7日で正常化あるいは改善したものを有効, その他を無効とした。

2. 成績

Table 5 に示すごとく, 膀胱炎, 急性膀胱炎, 慢性膀胱炎, 急性腎盂腎炎, 腎盂腎炎の計5症例に Pivmecillinam を使用したところ有効4例, 無効1例の結果をえた。

起炎菌別臨床効果は, *E. coli* 3例は全例有効であり, *Klebsiella* 2例では有効1例, 無効1例であった。*Klebsiella* を起炎菌とした2例では, 本剤使用開始時0.78および6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった MIC が, 1日400 mg, 10日ないし31日間の使用で6.25および100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に上昇し, 耐性がみられた。

3. 副作用

今回の検討では格別な副作用は経験されず, また経口剤にもかかわらず胃腸障害 (食思不振, 嘔気など) もみられなかった。さらに本剤使用開始前後で諸検査を実施しえた症例 (No. 2, 3, 4, 5) では, 本剤によると思われる血液, 肝, 腎障害などはいずれも認められなかった (Fig. 9)。

IV. 考案ならびに結語

Pivmecillinam について臨床的検討を行ない, 以下のごとく成績をえた。

1. 抗菌力

Pivmecillinam は Ampicillin 類似の経口用新合成 penicillin 剤である。本剤は内服後, 加水分解されて Mecillinam に変化し, Mecillinam は *E. coli*, *Klebsiella*

などの腸内細菌に対して Ampicillin よりすぐれた抗菌力を有することが報告されている²⁾。NEU によれば Mecillinam に6.3 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示す菌株の割合は *E. coli* 86.0%, *Klebsiella* 71.0%, *Enterobacter* 62.0%, *Salmonella* 75.0%, *Shigella* 69.0%, *Citrobacter* 70.0%の成績であり、Penicillinase 産生の *Klebsiella* に対してもすぐれた抗菌力を示すという³⁾。

われわれの成績でも Mecillinam の抗菌力は接種菌量の影響を受けやすく、 10^8 cells/ml 接種では *E. coli* で 12.5 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* ではいずれも 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の分布がみられ、 10^8 cells/ml 接種時には ≤ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ ないし 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の低い MIC を示した。すなわち、 10^8 cells/ml 接種時には 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育を阻止された菌株が *E. coli* 96.3%, *Klebsiella* 92.6%となり、この成績は NEU³⁾のそれを上まわるものであった。なお *Pseudomonas*, *Serratia* および Indol 陽性 *Proteus* は通常本剤に対して耐性であるとされている³⁾。

2. 吸収・排泄

本剤50 mg を健康成人 3例に早朝空腹時 1 回経口使用した際の血中濃度の peak は 1 時間値 (1.15~1.56 $\mu\text{g/ml}$) にあり、以後約 1 時間の血中半減期をもって比較的すみやかに減少した。また内服後 6 時間までの尿中回収率は平均49.1%で、ROHOLT ら⁵⁾の45%とほぼ一致した成績がえられた。一方、同量使用した慢性腎不全患者 (Cr 14.0 ml/min) では血中濃度の長時間高濃度持続 (血中半減期2.26時間) がみられ、6 時間までの尿中回収率は12.5%に過ぎなかった。したがって、腎不全患者に本剤を連続使用するにあたっては使用量、使用方法に十分な注意が必要と考える。

本剤の吸収について ROHOLT ら⁵⁾は、空腹時にそれぞれ200 mg, 400 mg および800 mg を経口使用した際の血中濃度では、明らかな dose response が認められたとして本剤の消化管からの良好な吸収性を明らかにしている。

3. 臨床成績

膀胱炎 1 例、急性膀胱炎 1 例、慢性膀胱炎 1 例、急性腎盂腎炎 2 例の計 5 症例に Pivmecillinam を 1 日 400 mg 使用し、4 例に有効、1 例に無効の成績をえた。

起炎菌別有効率は、*E. coli* の 3 例には全例有効であったが、*Klebsiella* の 2 例では有効 1 例、無効 1 例の結果に終わった。無効例での起炎菌に対する Mecillinam の MIC は治療開始時 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、本剤 1 日 400 mg 10 日間の使用により 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を獲得した。本剤は *in vitro* では耐性獲得が早く、*in vivo* では耐性化されにくいとの報告があるが、本症例のように高度耐性化の認められる場合もあるので、さらに臨床例を増して、より詳細な検討が必要である。

副作用としては今回検討した範囲では全例特記すべきものはみられなかったが、発疹、その他 Ampicillin 同様の副作用には今後注意深い観察が必要であろう。

参考文献

- 1) LUND, F. & L. TYBRING : 6 β -amidinopenicillanic acids - a new group of antibiotics. *Nature New Biol.* 236 : 135~137, 1972
- 2) TYBRING, L. : Mecillinam (FL-1060), a 6 β -amidinopenicillanic acid derivative : *In vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8 : 266~270, 1975
- 3) NEU, H. C. : Mecillinam, a novel penicillanic acid derivative with unusual activity against gramnegative bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9 : 793~799, 1976
- 4) TYBRING, L. & N. H. MELCHIOR : Mecillinam (FL-1060), a 6 β -amidinopenicillanic acid derivative : bactericidal action and synergy *in vitro*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8 : 271~276, 1975
- 5) ROBOLT, K. ; B. NIELSEN & E. KRISTENSEN : Pharmacokinetic studies with Mecillinam and Pivmecillinam. *Chemotherapy (Basel)* 21 : 146~166, 1975

CLINICAL STUDIES ON PIVMECILLINAM

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA,
MASAHISA OMORI, KOYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI, MOTOFUMI SAIGUSA,
HIRONOBU IHARA and MAKOTO NONAKA

Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Pivmecillinam was clinically studied to give the following results.

1. Antibacterial activities

In vitro antibacterial activities of mecillinam which is produced by hydrolysis of pivmecillinam were influenced by inoculum sizes. With inoculum size of 10^8 cells/ml, a peak MIC distribution of *E. coli* was at 12.5 $\mu\text{g/ml}$, and that of *Klebsiella* and *Proteus mirabilis* was at 100 $\mu\text{g/ml}$. While, with inoculum size of 10^6 cells/ml, mecillinam showed MIC of 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ against these organisms.

2. Absorption and excretion

Three fasting healthy adults were given pivmecillinam in a 50 mg oral dose. Peak serum Mecillinam level (1.15~1.56 $\mu\text{g/ml}$) appeared one hour after administration. The level rapidly decreased with half-life of about 1 hour. Mean 6-hour urinary recovery was 49.1%. While, in a patient with chronic renal insufficiency (creatinine clearance : 14.0 ml/min), high serum mecillinam level was maintained for a comparatively long time (half-life in serum : 2.26 hours) and 6-hour urinary recovery was only 12.5%.

3. Clinical responses

One case with cystitis, 1 case with acute cystitis, 1 case with chronic cystitis and 2 cases with acute pyelonephritis were given pivmecillinam at daily doses of 400 mg for 10~31 days. Of them, the responses were good in 4 cases and poor in 1 case. Against the *Klebsiella pneumoniae* which was a causative organism of the poor clinical response, mecillinam showed MIC of 6.25 $\mu\text{g/ml}$ at the beginning of treatment. However, after 10-day treatment with daily doses of 400 mg, 100 $\mu\text{g/ml}$ of mecillinam did not inhibit the *Klebsiella* isolated from the patient. No side effects were observed.