

Pivmecillinam の基礎的, 臨床的検討

大久保 滉・岡本緩子・呉 京修・右馬文彦・上田良弘・前原敬悟・牧野純子
 関西医科大学第一内科学教室

はじめに

近年グラム陰性桿菌感染症が増加し, ABPC 耐性の菌もふえているが, 1972年 LUND & TYBRING により報告された Pivmecillinam はグラム陰性桿菌に対して ABPC より強力で, ABPC 耐性大腸菌にも有効であるとされ, このような菌による感染症に対して, より確実な効果が期待される経口合成ペニシリンである。今回われわれは, 本剤の基礎的, 臨床的検討をおこなったので報告する。

抗菌力

Pivmecillinam は経口投与後, 速やかに吸収されて腸

管粘膜内のエステラーゼにより 3 位の pivaloyloxymethyl ester が加水分解されて Mecillinam となり抗菌作用を発揮する²⁾。そこでこれら Mecillinam, Pivmecillinam と PCG および ABPC の臨床分離の教室保存株に対する MIC を寒天平板希釈法(化学療法学会標準法³⁾)で測定した。接種菌量は 10^8 /ml である。

Staph. aureus 40株に対する Mecillinam の MIC は 28株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示し, Pivmecillinam の MIC は 32株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であった。一方, PCG および ABPC の MIC は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の株がそれぞれ 9 株, 3 株あるが, それ以外の株は Pivmecillinam, Mecillinam よりも低い MIC に散在した (Table 1)。

Table 1 Antibacterial activity of Pivmecillinam, Mecillinam, PCG and ABPC
Staph. aureus 40 strains

Drugs	Inoculum size 10^8 /ml													
	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100
Pivmecillinam											2	1	5	32
Mecillinam								1		3	1	4	3	28
PCG	1	4	6	1			2	1		4	2	2	8	9
ABPC		1	5	1			6	2	1	6	10	3	2	3

Fig. 1 Sensitivity distribution
E. coli 27 strains

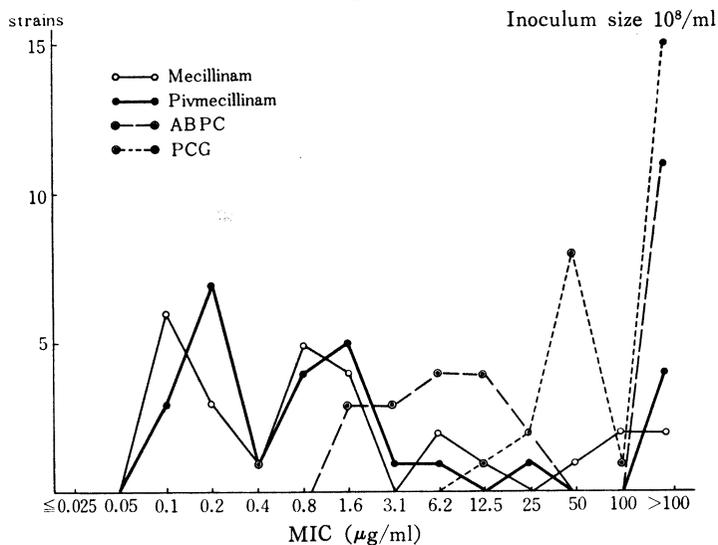
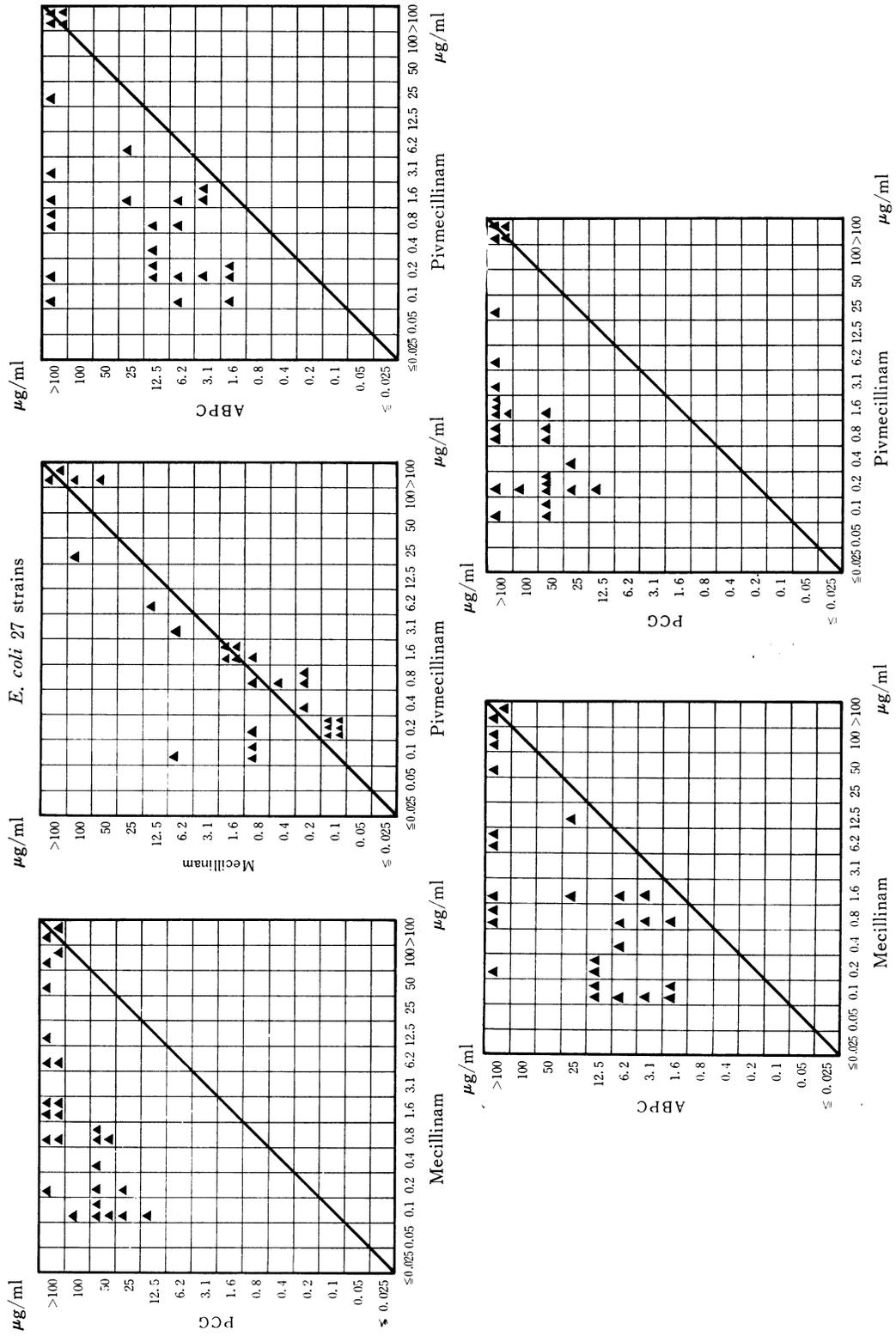


Fig. 2 Cross sensitivity
E. coli 27 strains



E. coli 27株に対する Mecillinam の MIC は0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、0.8 $\mu\text{g/ml}$ の2つのピークを示し、全体としては、なだらかな分布を示した。Pivmecillinam の MIC はこれより1管高かった (Fig. 1)。

その他、*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* 属菌 (*Proteus mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC は、株数が少ないために確かではないが、Mecillinam, Pivmecillinam とともに各菌種に対して100あるいは100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高い MIC を示すものが多かった。

また *E. coli* 27株について Mecillinam および Pivmecillinam と PCG ならびに ABPC との相関をみる

と、すべて Mecillinam および Pivmecillinam の方が PCG, ABPC より感受性がよい。さらに Mecillinam の場合、PCG, ABPC に100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性の株中、2株だけが Mecillinam にも耐性で、Pivmecillinam の場合には、PCG, ABPC に100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性の4株が Pivmecillinam にも耐性であった (Fig. 2)。

抗菌力に及ぼす pH, 血清の影響

大久保ら⁹⁾の帯培養法により、検定菌として *E. coli* PK 株、培地として Nutrient agar (Eiken) を用い、Mecillinam の阻止帯の長さにおよぼす pH, ヒト血清

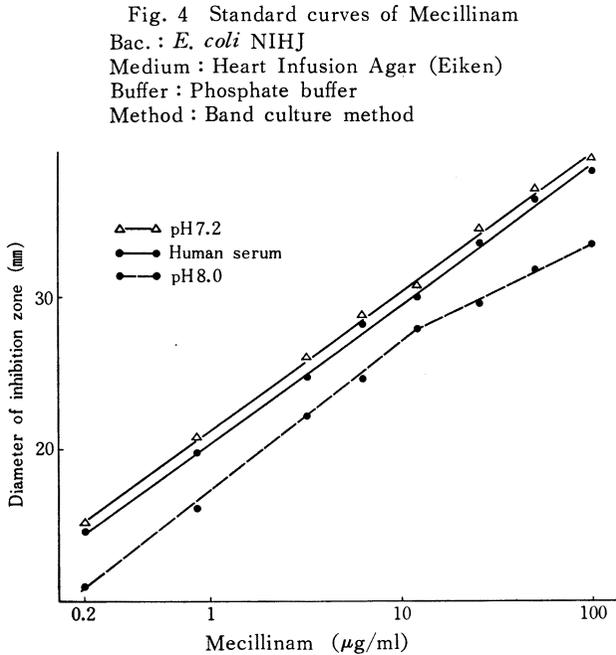
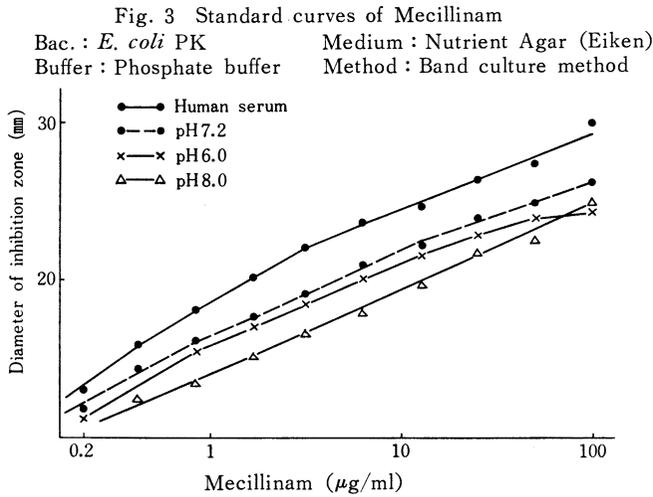


Table 2 Antibacterial activity of Pivmecillinam, Mecillinam, PCG and ABPC
Proteus 6 strains Inoculum size 10⁸/ml

Drugs	MIC (μg/ml)	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100
Pivmecillinam													6
Mecillinam												1	5
PCG						1		2	2				1
ABPC					1		1	3		1			

Pseudomonas 4 strains

Drugs	MIC (μg/ml)	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100
Pivmecillinam										1			3
Mecillinam									1				3
PCG													4
ABPC													4

Klebsiella 10 strains

Drugs	MIC (μg/ml)	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100
Pivmecillinam			1		1							1	7
Mecillinam				1		1				1	2	2	3
PCG												1	9
ABPC										1	1		8

の影響を検討した。ヒト血清希釈 (100%) による標準液の阻止帯がもっとも長く、ついで pH 7.2と pH 6.0の phosphate buffer の順に阻止帯が短くなった (Fig. 3)。

つぎに同じく Mecillinam につき検定菌をかえて *E. coli* NIHJ 株とし、培地も Heart infusion agar として同様の検討を行ったところ pH 7.2の phosphate buffer 希釈がもっとも阻止帯が長く、これはヒト血清希釈とほとんど差がないが、pH 8.0の phosphate buffer 希釈ではあきらかに阻止帯が短くなった (Fig. 4)。

全般的には Nutrient agar の方が阻止帯が長く、血清希釈と pH 7.2の buffer 希釈との差が少なかった。

臨床例における観察

Pivmecillinam を比較的軽症の外來症例および入院症例 (計16例, 期間昭和50年3月~昭和51年1月) に使用し、その臨床効果を検討した (Table 3)。

疾患別では尿路感染症9例 (慢性腎盂腎炎6, 急性腎盂腎炎1, 急性膀胱炎1, 慢性膀胱炎1) で、その他の感染症として急性気管支炎2例, 急性咽頭炎, 急性扁桃炎, 原発性異型肺炎 (PAP), 急性リンパ節炎および急性大腸炎のそれぞれ1例である。

投与量はすべて1日200 mg で、2例に一時期300 mg

の投与を行った。投与期間は PAP の23日間を除いて4日ないし16日間である。

効果判定は臨床のおよび細菌学的に改善のみられた場合は有効とした。ただし細菌学的検討ができなかった場合は臨床的改善度から判定した。効果は臨床的にも、細菌学的にも有効であったもの8例、臨床的に効果のあったもの5例、無効2例および途中から来院しなくなり判定不能の1例であった。ただし臨床的有效とした5例は外來症例でもあり、また原因菌を確認しにくい疾患でもあったので臨床的效果だけを判定した。

副作用として、自覚症状としてはなく、生化学的には、しらべ得た限りでは注目すべきものはなかった。ただ16例中4例に投与後、赤血球数ならびに Hb の減少を認めた (Fig. 5)。この4例中3例はいずれも20才代の若い女性であり、3例とも単純な感染症で、治療後来院していないので、その後の経過は不明である。しかし1例 (Table 3の No. 9) は入院症例で、経過をみる事ができた (Fig. 6)。この症例は高血圧症、左半身麻痺、動脈硬化性心障害で入院中の症例で、たびたび膀胱炎を起こすので、各種抗生物質の投与が試みられている症例である。慢性の軽い貧血があり、鉄欠乏性貧血と考えられたが、投薬と貧血との推移をみると、どうも Pivmecillinam の投与時に増強しているようである。す

Table 3 Clinical cases treated with Pivmecillinam

No.	Age	Sex	Disease	Isolated bacteria and their sensitivity	Daily dose (mg)	Term (days)	Total dose (g)	Effect	Side effect
134	f		Pyelonephritis chr.	Urine : <i>Staph. aureus</i> , <i>E. coli</i> Sensitivity (##) MCIPC, CEZ, CP, EM (+) KM, ABPC, TC	200	7	1.4	(+)	(-)
248	f		Pyelonephritis chr.	Urine : <i>Staph. epidermidis</i> Sensitivity (##) KM, CL, MCIPC, CEZ, CP (+) EM, TC	200	9	1.8	(+)	(-)
322	f		Pyelonephritis chr.	Urine : <i>Proteus mirabilis</i> Sensitivity unknown	200	4	0.8	(+)	(+)* RBC $416 \times 10^4 \rightarrow 316 \times 10^4$ Hb 13.7 \rightarrow 12.8 Ht 39 \rightarrow 36
454	f		Pyelonephritis chr.	Urine : <i>E. coli</i> , <i>Enterococcus</i> Sensitivity (##) GM, ABPC, CBPC, CEZ, NA (+) KM, TC, CP	200	4	0.8	(+)	(-)
536	f		Pyelonephritis chr.	Urine : <i>E. coli</i> Sensitivity (##) CET, CEZ, KM, GM (+) TC, MINO (-) ABPC, CBPC	200	7	1.4	(-)	(-)
641	f		Pyelonephritis chr.	Urine : <i>Klebsiella</i> Sensitivity (##) CET, CEZ, TC, MINO, CP, KM, SM, GM (-) NA, ABPC	200	11	2.2	(+)	(-)
720	f		Pyelonephritis acuta	Urine : non growth	200	4	0.8	?	(-)
821	f		Cystitis acuta	Urine : <i>Staph. epidermidis</i> Sensitivity (##) KM, CL, CEZ, EM (+) ABPC, TC (-) CP (-) MCIPC	200	9	1.8	(+)	(+)* RBC $423 \times 10^4 \rightarrow 387 \times 10^4$ Hb 13.2 \rightarrow 12.5 Ht \rightarrow 39 \rightarrow 38
968	f		Cystitis chr.	Urine : <i>Enterococcus</i> Sensitivity (##) PC, CET, CEZ, TC, CP, KM, ABPC	200 300	8 8	1.6 2.4	(-) (+)	(+)* Fig. 6
1031	m		Bronchitis acuta	Sputum : <i>alpha</i> -hemo. <i>streptococcus</i> Sensitivity (##) PCG, CET, CEZ, TC, MINO, CP, ABPC	200	7	1.4	(+)	(-)
1154	f		Bronchitis acuta	Sputum : <i>Alcaligenes faecalis</i> 1 colony <i>Staph. epidermidis</i> <i>Candida</i> <i>Neisseria</i> <i>alpha</i> -hemo. <i>strept.</i> <i>gamma</i> - <i>Streptococcus</i> } (-) Sensitivity (##) CET, ABPC, KM, GM, CEZ, NA	200	8	1.6	(+) clin.	(-)
1237	f		Pharyngitis acuta	Pharynx : <i>Neisseria. Haemoph. parahemolyticus</i> <i>alpha</i> -hemo. <i>streptococcus</i> Sensitivity (##) ABPC, CL, CEZ, EM, TC, CP (+) KM (+) MCIPC Urine : <i>Klebsiella</i> , 1 colony Sensitivity (##) CEZ, TC, CP (+) GM, KM (-) ABPC, CBPC	200	4	0.8	(-)	(-)
1316	m		Tonsillitis chr.		200	4	0.8	(+) clin.	(-)
1426	f		Lymphadenitis acuta Appendicitis acuta suppurative	Urine : non growth	300 200	3 7	2.3	(+) clin.	(-)
1550	f		Primary atypical pneumonia	unknown	200	23	4.6	(+) clin.	(-)
1623	f		Colitis acuta	Urine : non growth	200	4	0.8	(+) clin.	(+)* RBC $503 \times 10^4 \rightarrow 399 \times 10^4$ Hb 16.5 \rightarrow 12.9 Ht 47 \rightarrow 37

* RBC ↓

Fig. 5 Blood picture before and after Pivmecillinam treatment

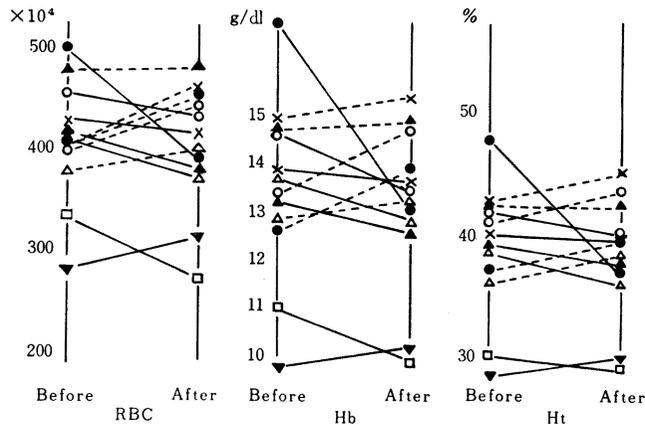
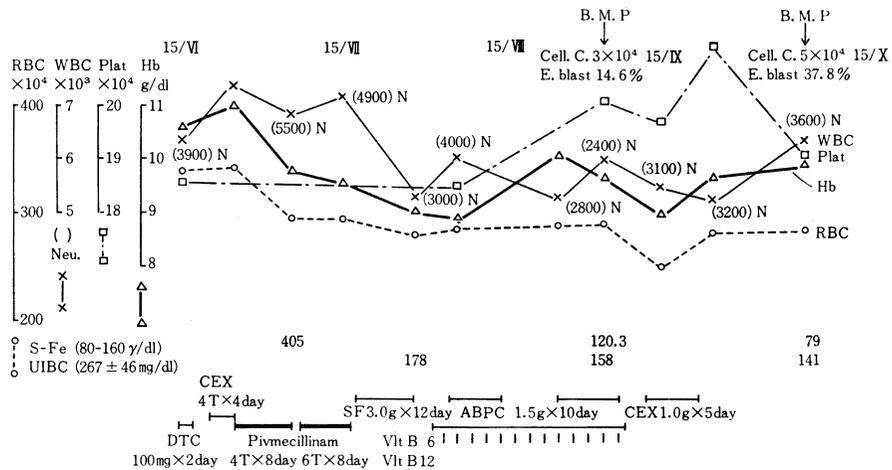


Fig. 6 K. A. f 68y. Cystitis chr. (Hypertension l-Hemiplegia ASHD)



なわち Cephalexin (1g/日)を開始2日目の赤血球数は 336×10^4 であった。以後 Cephalexin をさらに2日間(計4日間)使用したが、無効のため Pivmecillinam を200mg に変更し、8日間投与した。その最終日の赤血球数は $299 \times 10^4/\text{mm}^3$ となっている。効果が充分でないために3日間休薬の後、ふたたび本剤を300mg/日に増量、8日間使用により一応の効果をえた。このとき赤血球数は $291 \times 10^4/\text{mm}^3$ となり、そのときの血清鉄は $40.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ であり、後、鉄剤などの投与で血色素量と血清鉄とは回復の傾向を認めた。なお Pivmecillinam 投与後1.5ヵ月後および2.5ヵ月後に骨髓穿刺を行った。有核細胞数はそれぞれ 3×10^4 , $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ と低下しているが赤芽球系の%は第2回目には改善してい

る*。

考 按

Pivmecillinam は、はじめにも述べたように腸管エステラーゼによって加水分解されて Mecillinam となつて

* 注：溶血の徴候は認められなかった。なお念のために2人の健康成人(男女各1人)の末梢血に Pivmecillinam または Mecillinam の $20 \mu\text{g}$, $2 \mu\text{g}$, $0.12 \mu\text{g}/\text{ml}$ を添加し、3時間 incubate して赤血球数、白血球数の in vitro における変動を観察したが、 $20 \mu\text{g}$ の場合、女子例のみで赤血球に5%程度の減少をみたが有意の変動とはいえないという成績であった。

吸収され、ヒトでも、動物でも血液、尿、胆汁のいずれにおいても Mecillinam しか証明できず⁵⁾、体内で抗菌力を発揮するのは専ら後者であるとされている。

われわれは臨床分離株の感受性測定に際して、一応 Pivmecillinam と Mecillinam との両者について MIC を測定したが、実際に体内で問題となるのは後者の方である。

そして、その成績では、*E. coli* の大多数は Mecillinam に対して ABPC よりもあきらかに感受性は高かった。*Staph. aureus* はこれと反対に ABPC、PCG の方に感受性のものが多かった。

Mecillinam の抗菌力測定については、接種菌量が大きく関係することが知られている。われわれが行ったのは 10^8 /ml であったが、これを 10^6 または 10^4 /ml にすると、*E. coli*、*Klebsiella* の MIC がさらに著しく低くなることが認められている⁵⁾。動物実験で *E. coli* 感染に対する ED₅₀ が Pivmecillinam は ABPC の 1/100 であるというようなすぐれた成績⁵⁾ が得られているのは、おそらく、条件によっては Pivmecillinam ないし Mecillinam がきわめて強い抗菌力を発揮しうることによるものと考えられる。なお、われわれの成績でもみられたように、ABPC に対し 100 µg/ml 以上の MIC という耐性の *E. coli* 株のうちの大多数に Mecillinam が抗菌力を示したことは本剤の有用性を裏付ける事実であろう。

次にわれわれは pH あるいは血清が、Mecillinam におよぼす影響を帯培養法によって検討したところ、血清で希釈した標準液による阻止帯は pH 7.2 の buffer で希釈したもののそれとよく一致（とくに Heart infusion agar の場合）し、少なくとも、この方法で見ると、Mecillinam の蛋白結合は著しいものではないといえよう。なお、pH の影響としては、pH 8.0 の buffer では阻止帯が短くなったが、これはペニシリン系抗生剤に共通してみられることである。

さらにわれわれは 16 例の臨床例（主として尿路、気道の感染症）に Pivmecillinam を与え、臨床効果ならびに副作用を検討した。症例は入院の症例 2 例を除いては外来の比較的軽症の患者で、効果の判定には問題があるが、一応、細菌学的にも臨床的にも有効と認められたもの 8 例、臨床的に効果を認めたものが 5 例、無効 2 例、判定不能が 1 例であった。これだけの成績から本剤の臨床的評価をすることはできないが、一応の有効性を証明できたと考えられる。

副作用としては重大なものは認められなかったが、一

部の症例で赤血球数、血色素量が本剤による治療後に減少傾向を示した。そのうち入院の 1 例について経時的に末梢血液像を観察し、骨髄像をも 2 回にわたって検討した。本例は投与前から貧血があったけれども、それが本剤投与によって増強したことも否定できないと考えられた。もとより感染によって貧血がおこり、その回復は感染の消褪よりもおこれることは珍しくはないことであり、われわれの経験したこの症例についてもその可能性は十分に考えられる。

本剤について動物を用いる毒性試験では少なくとも血液細胞の有意の変動はみられていないが⁵⁾、動物差の問題もあり、ヒトで、しかも感染という条件下では、それまで予想されなかった副作用がおこる可能性もあるので、今後、臨床応用を重ねる場合に、一応血液像についても注意を怠らないようにするのが万全を期する途であろう。

結 語

われわれは Pivmecillinam について基礎的臨床的に検討したが、本剤は抗菌力について特性を有し、感染症に応用するべき価値があるものと考えられる。

文 献

- 1) LUND, F. & L. TYBRING: 6β-Amidinopenicillanic acids -- a new group of antibiotics. *Nature New Biology*, 236 (66): 135, 1972
- 2) PARSONS, R. L.; M. GILLIAN *et al.*: Plasma profile and urinary excretion of Mecillinam after Pivmecillinam administration. *Chemotherapy Proc. 9th Internat. Congr. Chemotherapy*, 5: 137, Plenum Press, New York and London 1975
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度測定法. *Chemotherapy* 23: 巻頭, 1975
- 4) 大久保 澁, 岡本 纒子: 体液組織中の抗生物質濃度の生物学的微量測定 — とくに帯培養法 Band Culture Method について —。 *日本臨床* 31: 441, 1973
- 5) 石神 襄次 他: 第 24 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム Pivmecillinam, 1976
- 6) 川辺 晴英 他: Mecillinam に関する基礎的検討. *Chemotherapy* 25(1): 12~19, 1977
- 7) 中沢 昭三 他: 新しい β-tactam 系抗生物質 Pivmecillinam および Mecillinam に関する細菌学的検討. *Chemotherapy* 25(1): 28~45, 1977

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON PIVMECILLINAM

HIROSHI ŌKUBO, YURUKO OKAMOTO, KYOSHU GO,
FUMIHIKO UBA, YOSHIHIRO UEDA, KEIGO MAEHARA
and JUNKO MAKINO

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Osaka

Pivmecillinam as well as mecillinam, the real active form of pivmecillinam in the body, were examined on their antibacterial activity, and some clinical trials were also carried out. The results obtained were as follows :

1) MIC of bacteria isolated from human infection foci :

Method : Standard method recommended by Jap. Soc. Chemoth., inoculum conc. of bacteria was 10^8 /ml. Most *E. coli* strains showed lower MIC of mecillinam or pivmecillinam than those of ampicillin. The major part of ampicillin resistant strains, too, were found to be more or less sensitive to this drug. On the other hand, mecillinam was less effective to *Staphylococcus aureus* than ampicillin or penicillin G.

2) Influence of pH and serum on the antibacterial activity :

Method : Band culture method (Ōkubo, H. *et al.*). Comparing the length of inhibition zones produced by the drug dissolved in 100% human serum with those in phosphate buffer (pH 7.2 or 8.0), the activity of the drug, being more potent in pH 7.2 buffer than in pH 8.0 one, seemed not to be impaired by serum protein.

3) Clinical trials :

Sixteen patients with infections, mostly of urinary or respiratory tract, were treated with the drug 200 mg/day. The results were as follows : Favorable both bacteriologically and clinically...8, Favorable only clinically, as the pathogens could not be identified...5, No effectiveness...2, Undetermined...1.

Although no severe side effects were observed in those patients, some of them showed decrease of red blood cell count and of hemoglobin content, which might be attributed to infection, but, in one of the patients, aggravation of the existing anemia by the drug administration could not be ruled out. In this respect, it would be better to pay attentions in further clinical use of the drug.