

## Pivmecillinam に関する基礎的研究ならびに尿路感染症への応用

那須 勝・中富昌夫・緒方弘文・重野芳輝・長沢達郎  
 伊藤直美・田中秀敏・堀内信宏・堤 恒雄・広田正毅  
 森 信興・斉藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第二内科学教室

猿渡勝彦・餅田親子・伊折文秋・林 愛

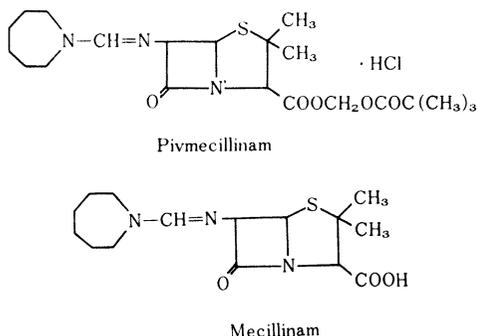
長崎大学医学部附属病院検査部

## はじめに

Pivmecillinam は、1972年 LUND & TYBRING<sup>1)</sup>により報告された新抗生物質で、広域抗菌スペクトラムを有する経口用合成 penicillin である。

本剤は、6位の側鎖が既存の合成 penicillin のもつ acyl 結合ではなく amidino 結合になっておりユニークな化学構造を有し、経口投与後腸管粘膜内の非特異的エステラーゼにより3位の pivaloyloxymethylester が加水分解され、Mecillinam となり抗菌作用を発揮するものとされる<sup>2)</sup> (Fig. 1)。

Fig. 1 Structure of Pivmecillinam and Mecillinam



今回私達は、本剤を入手する機会を得たので、各種臨床材料からの分離菌に対する抗菌力や健康成人に投与した場合の吸収、排泄状況ならびに尿路感染症10症例に投与してその臨床効果を検討したので、その成績を報告する。

## 実験方法ならびに実験成績

## 1. 抗 菌 力

実験方法：教室保存の標準株22株と、最近患者から分離したグラム陰性桿菌513株 (*Escherichia coli* 81, *Kle-*

*bsiella aerogenes* 81, *Serratia marcescens* 212, *Proteus vulgaris* 22, *Proteus mirabilis* 50, *Proteus rettgerii* 14, *Proteus inconstans* 11, *Proteus morgani* 42) の計535株について、日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に従い Pivmecillinam と Mecillinam の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。同時に ABPC についても測定し本剤と比較した。また、標準株と *E. coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* については接種菌量 $10^8$ /ml,  $10^6$ /ml の両者を行なった。増菌用培地は Trypticase Soy Broth (BBL), 測定用平板培地は Heart Infusion Agar (BBL) を使用した。ただし、*Proteus* は BTB 寒天培地 (栄研) を用いた。対照菌株は、*E. coli* NIHJ JC-2 を用いた。

実験成績：測定成績は、Table 1, 2 に示し、各菌種の ABPC と Mecillinam との相関を Fig. 2, 3, 4, 5 に、接種菌量による MIC 分布を Fig. 6 に示した。

測定時の対照株とした *E. coli* NIHJ JC-2 に対する MIC は、ABPC は $10^8$ /ml,  $10^6$ /ml 接種ともに $6.25 \mu\text{g/ml}$  であった。Pivmecillinam は $10^8$ /ml 接種で $3.13 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^6$ /ml 接種で $0.39 \mu\text{g/ml}$ , Mecillinam はそれぞれ $6.25 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.39 \mu\text{g/ml}$  であった。グラム陽性球菌では概して ABPC の抗菌力が優れていた。Pivmecillinam の抗菌力は、Mecillinam より当然ではあるがやや劣っていた。 $10^6$ /ml 接種による Mecillinam と ABPC の抗菌力を比較すると、*E. coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* については Mecillinam の低い MIC で阻止される株が多くみられたが、他の供試菌株ではほとんど両剤ともに $100 \mu\text{g/ml}$  以上に分布した。

$10^8$ /ml と  $10^6$ /ml 接種群の比較では、*E. coli* は前者で $0.78 \mu\text{g/ml}$ , 後者で $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  と $>800 \mu\text{g/ml}$  にピークがあり、*Klebsiella aerogenes* は前者で $3.13 \mu\text{g/ml}$  と $>800 \mu\text{g}$  の2峰性を示し、後者では $>800 \mu\text{g/ml}$ , *Proteus mirabilis* は両接種菌量とも $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$

Table 1 Antibacterial activity against standard strains

Strains	MIC $\mu\text{g/ml}$					
	Pivmecillinam		Mecillinam		ABPC	
Inoculum size /ml	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	25	25	12.5	12.5	0.20	0.20
" " SMITH	25	25	25	25	0.20	$\leq 0.10$
" " TERASHIMA	25	25	25	25	0.20	$\leq 0.10$
<i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	6.25	0.39	3.13	3.13	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
" " ATCC 9341	6.25	0.39	6.25	0.39	0.78	0.78
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	6.25	6.25	3.13	3.13	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	3.13	0.39	6.25	0.39	6.25	6.25
" " BHN	0.39	$\leq 0.10$	0.39	$\leq 0.10$	0.39	0.39
" " B	1.56	1.56	6.25	$\leq 0.10$	0.39	0.39
" " KP	200	200	50	50	25	25
<i>Salmonella typhi</i> H901	>800	1.56	800	$\leq 0.10$	0.78	0.78
<i>Shigella dysenteriae</i> EW 3	0.78	$\leq 0.10$				
" <i>flexneri</i> 2a EW 10	1.56	1.56	$\leq 0.10$	$\leq 0.10$	1.56	1.56
" " 3a EW 14	25	25	25	25	1.56	1.56
" <i>boydii</i> EW 29	3.13	3.13	0.20	$\leq 0.10$	0.78	0.78
" <i>sonnei</i> EW 35	50	50	100	100	0.20	0.20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	>800	>800	>800	>800	100	100
" " DENKEN	3.13	3.13	0.39	$\leq 0.10$	0.78	0.78
<i>Aerobacter liquefaciens</i> Y-62	800	6.25	0.20	$\leq 0.10$	800	800
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100-1	50	50	200	50	0.78	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	800	100	200	12.5	400	50
" " KOBAYASHI	>800	>800	>800	>800	>800	>800

にピークがあり、*Serratia marcescens* は、前者で 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に小さい峰がみられたが、両接種菌量ともほとんど >800  $\mu\text{g/ml}$  に分布した。すなわち、接種菌量により MIC の差が著明にみられた。

## 2. 健康成人男子における吸収、排泄

実験方法：健康成人男子 3 例（年齢は 30~35 才，体重は 62~70 kg）を対象とした。空腹時に Pivmecillinam 100 mg（Mecillinam 換算量）内服させ、30分、1、2、4 および 6 時間目の 5 回経時的に採血、蓄尿を行ない、これらを被検体とした。測定方法は、*E. coli* NIHJ を検定菌とした薄層カップ法によった。測定用平板培地は、肉エキス 1.5 g，酵母エキス 3.0 g，ポリペプトン 6.0 g，ブドウ糖 1.0 g，寒天 12.0 g，蒸留水 1,000 ml の組成で、pH 6.5 に調整したものをを用いた。標準曲線は、Mecillinam 100  $\mu\text{g/ml}$  から倍数希釈して 12 系列を作り、血中濃度測定には人血清を、尿中濃度測定には pH 7.2  $\frac{1}{15}$  M リン酸緩衝液を標準液とし、尿は同緩衝液で適宜希釈したものを測定した。

実験結果：3 例の血中濃度成績を Table 3 に示し、

これを Fig. 7 に図示した。血中濃度ピーク値は 1~2 時間目にあり 0.54~0.95  $\mu\text{g/ml}$ ，平均 2 時間目に 0.62  $\mu\text{g/ml}$  であった。内服後 6 時間には測定不能となった。

尿中排泄状況は Table 4 に示し、累積回収率を Fig. 8 に示した。尿中 1 ml あたりの最高排泄濃度は尿量により差はあるが、内服後 1~2 時間目に 175~390  $\mu\text{g/ml}$  みられ、6 時間までの尿中回収率は 35.0~45.8%，平均 38.7% であった。

## 3. 尿路感染症への臨床応用

### 1) 対象症例、投与方法

対象症例は昭和 50 年 3 月から 50 年 11 月にかけて長崎大学附属病院をおとずれた急性膀胱炎 6 例，慢性膀胱炎 2 例，慢性腎盂腎炎 2 例の計 10 例で、年齢は 22 才から 52 才，男性 1 例，女性 9 例であった。

本剤を 6 例では 1 日 300 mg 分 3，4 例では 400 mg 分 4 投与し、投与期間は 7 日から 21 日，総投与量は 2,100 mg から 6,200 mg であった。

### 2) 効果判定

臨床効果の判定は、薬剤投与前後の尿培養、尿所見、

Table 2 Antibacterial activity against clinical isolates

Organisms and strains	Drugs	MIC $\mu\text{g/ml}$ ( $10^6/\text{ml}$ )															
		$\leq 0.10$	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	
<i>Escherichia coli</i> 81 strains	Pivmecillinam			1	5	25	11	3	6	4	4	2	3	4	3	10	
	Mecillinam	12	7	6	13	8	4	6	4	3	4	4		1	4	5	
	ABPC						8	17	8	8	3	1		2	7	27	
<i>Klebsiella aerogenes</i> 81 strains	Pivmecillinam						3	9	7	5	3	1	1	3	1	48	
	Mecillinam			3	1	2	11	4	6	2	5	1		2	5	39	
	ABPC								1	2	5	3	24	11	13	3	19
<i>Serratia marcescens</i> 212 strains	Pivmecillinam						1	2	3	4	1			3	8	190	
	Mecillinam				1	1	2	7						2	3	7	189
	ABPC								1	6	12	31	23	12	14	5	108
<i>Proteus vulgaris</i> 22 strains	Pivmecillinam			1			2	3	2	1		2		4	4	3	
	Mecillinam	1	1	2	2	1	1	2	1					1	2	4	4
	ABPC										1	1		2			18
<i>Proteus mirabilis</i> 50 strains	Pivmecillinam			1	2	2	3	5	2	1	9	9	5	3	4	4	
	Mecillinam	4	1	2	1	4	2	4	5	7	7	3	2		5	3	
	ABPC							2	24	2	6				1	1	14
<i>Proteus rettgerii</i> 14 strains	Pivmecillinam													1		13	
	Mecillinam											1			1	12	
	ABPC										1	2	1	1	3	6	
<i>Proteus inconstans</i> 11 strains	Pivmecillinam											1			1	9	
	Mecillinam										1					10	
	ABPC									2		2	2	1		4	
<i>Morganella morganii</i> 42 strains	Pivmecillinam															42	
	Mecillinam															42	
	ABPC													11	9	22	

Table 3 Serum level of Mecillinam after administration of Pivmecillinam ( $\mu\text{g/ml}$ )

Case	Hours	$\frac{1}{2}$	1	2	4	6
	N.M. 35y. 62kg		0.30	0.54	0.46	0.26
S.N. 31y. 70kg		0.46	0.66	0.95	0.12	0
N.H. 30y. 70kg		0.22	0.33	0.44	0.12	0
Average		0.33	0.51	0.62	0.17	0

100 mg, oral

自覚症状から、次の基準に従って行なった。

著効 (++) : 尿培養成績の陰転化, 尿所見の改善および自覚症状の消失がともに認められたもの。

有効 (+) : 尿培養所見の陰転化, 尿所見の改善および自覚症状の3条件のうち, 2つをみたすが, いずれか1つに著しい改善を認めたもの。

無効 (-) : 上記著効, 有効以外のもの。

Fig. 2 Correlation of antibacterial activity between Mecillinam and ABPC (81 *Escherichia coli* strains) Inoculum size  $10^6/ml$

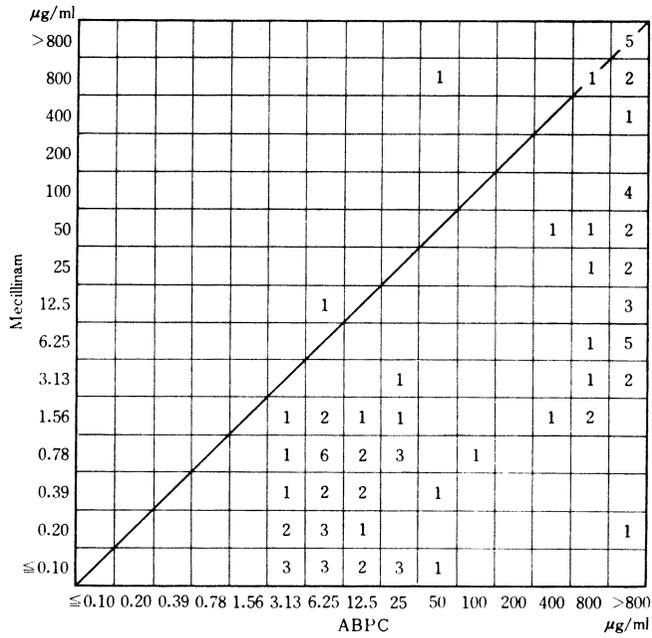


Fig. 3 Correlation of antibacterial activity between Mecillinam and ABPC (81 *Klebsiella aerogenes* strains) Inoculum size  $10^6/ml$

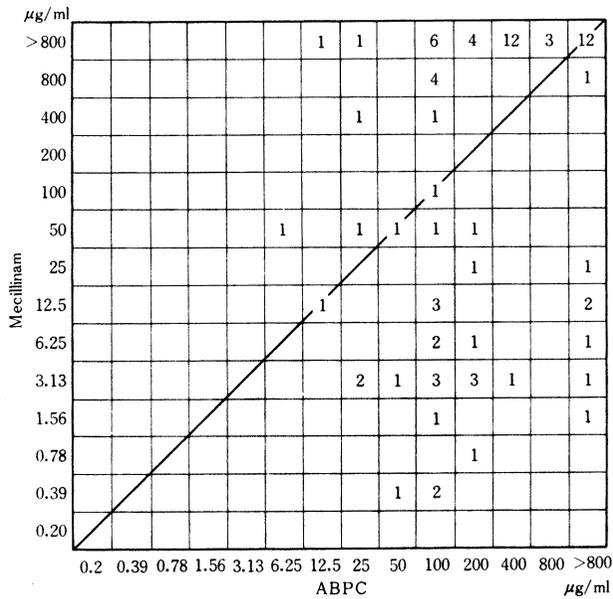
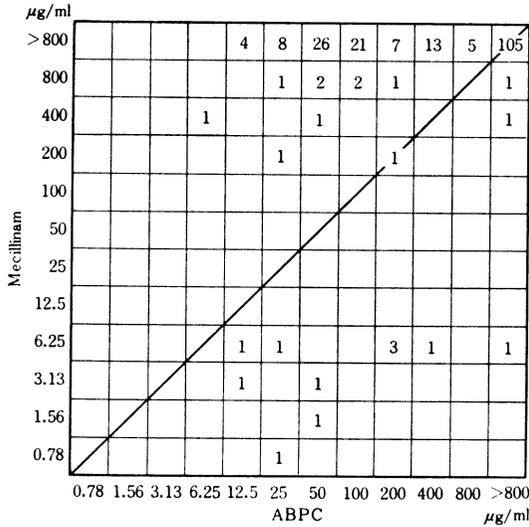


Fig. 4 Correlation of antibacterial activity between Mecillinam and ABPC (212 *Serratia marcescens* strains) Inoculum size  $10^6$ /ml



3) 臨床成績

10例の臨床成績を Table 5 に示した。上記判定基準により結果をまとめてみると、著効7例、有効1例、無効2例となり、10例中8例(80%)に効果が認められた。急性膀胱炎6例は全例著効、慢性膀胱炎2例中1例著効、1例は有効、慢性腎盂腎炎2例はともに無効と判定された。

細菌学的成績を Table 6 に示した。*E. coli* を起炎菌とした8例は全例著効ないし有効、*E. coli* と *Klebsiella aerogenes* の混合検出例(症例10)は消失のみず無効であった。*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* を検出した慢性腎盂腎炎(症例9)は菌の消失はみられず無効であった。菌交代例は *E. coli*  $>10^5$ /ml から *Staph. epidermidis*  $4 \times 10^2$ /ml への1例(症例8)があった。

4) 副作用

本剤使用前後の血液生化学検査成績を Table 7 に示した。使用前後を通じて、検査値の著明な変動をみた症例はなかったが、症例10では、血清ビリルビン値の軽度上昇(投与前総ビリルビン1.0 mg/dl, 直接ビリルビン0.5 mg/dl, 投与後総ビリルビン1.3 mg/dl, 直接ビリルビン0.7 mg/dl, 3カ月後総ビリルビン1.0 mg/dl)が認

Fig. 5 Correlation of antibacterial activity between Mecillinam and ABPC (22 *Proteus vulgaris* and 50 *Proteus mirabilis* strains) Inoculum size  $10^6$ /ml

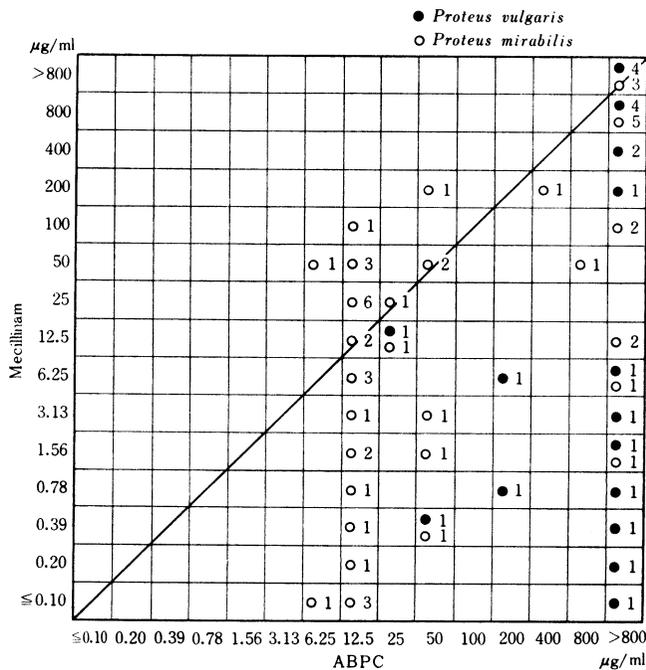


Fig. 6 Sensitivity distribution of Mecillinam against clinical isolates

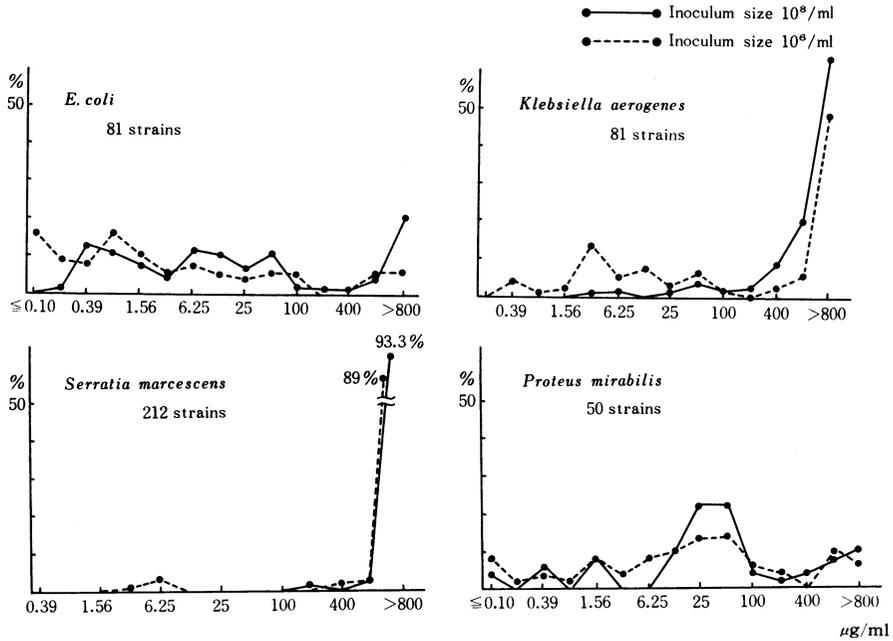


Fig. 7 Serum level of Mecillinam after administration of Pivmecillinam

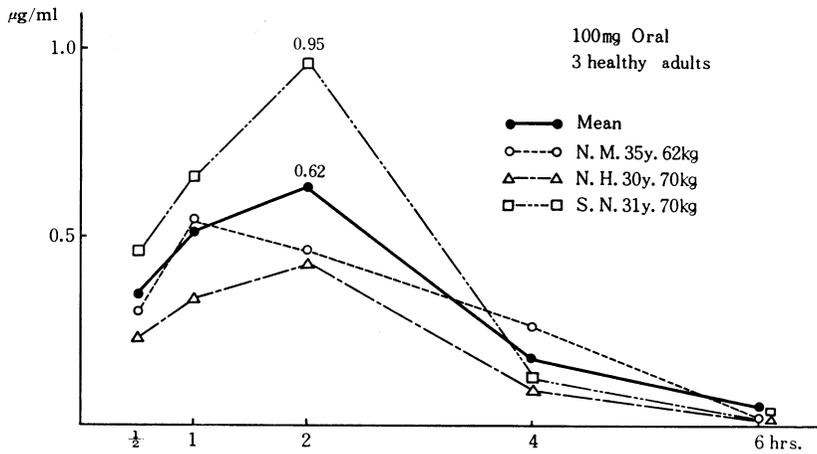


Table 4 Urinary excretion of Mecillinam after administration of Pivmecillinam

		0 ~ 1/2	1/2 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	Total	Recovery Rate
N. M. 35 y. 62 kg	Urine(ml)	35	48	57	110	117	367	35.0%
	Level(µg/ml)	50	71	264	121	12		
	Recovery(mg)	1.8	3.4	15.1	13.3	1.4		
S. N. 31 y. 70 kg	Urine(ml)	38	21	36	230	270	595	45.8%
	Level(µg/ml)	67	360	390	77	15		
	Recovery(mg)	2.6	7.6	14.0	17.6	4.0		
N. H. 30 y. 70 kg	Urine(ml)	120	75	85	120	95	495	35.3%
	Level(µg/ml)	17	86	175	87	16		
	Recovery(mg)	2.0	6.5	14.9	10.4	1.5		

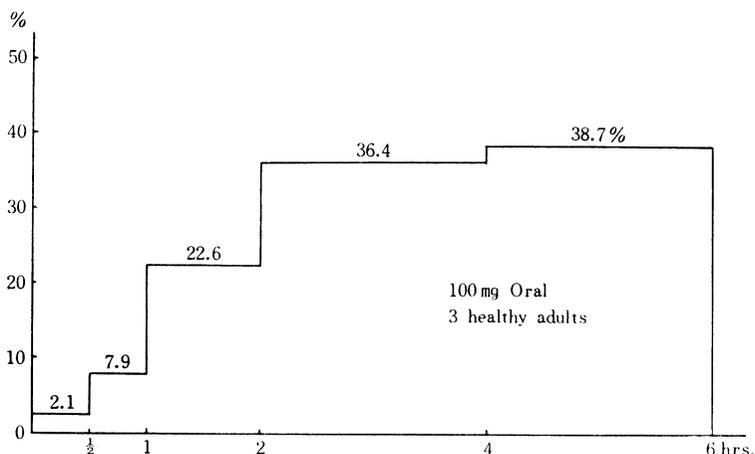
100 mg oral, 3 healthy adults

Table 5 Results of clinical trial with Pivmecillinam

No.	Name	Sex	Age	Clinical diagnosis	Daily dose (mg/day)	Duration (days)	Total dose (mg)	Urinary findings before treatment			Urinary findings after treatment			Clinical effect	Side effect		
								Organism	Protein	RBC (F)	WBC (F)	Organism	Protein			RBC (F)	WBC (F)
1	H.S.	f	35	Acute cystitis	400 4×	9	3600	<i>E. coli</i> $\geq 10^5$ /ml	+	1~2	5~10	—*	±	1~2	1~3	±	—
2	N.F.	f	52	Acute cystitis	400 4×	7	2800	<i>E. coli</i> $\geq 10^5$ /ml	—	0~1	5~10	—	—	0~1	1~2	±	—
3	Y.N.	f	22	Acute cystitis	300 3×	7	2100	<i>E. coli</i> $\geq 10^5$ /ml	+	2~3	10~15	—	—	1~2	1~2	±	—
4	H.O.	m	31	Acute cystitis	300 3×	7	2100	<i>E. coli</i> $\geq 10^5$ /ml	±	—	10~15	—	—	—	0~1	±	—
5	S.Y.	f	24	Acute cystitis	300 3×	7	2100	<i>E. coli</i> $\geq 10^5$ /ml	+	3~4	Numberous	—	±	0~1	1~2	±	—
6	T.O.	f	30	Acute cystitis	400 4×	7	2800	<i>E. coli</i> $\geq 10^5$ /ml	+	2~3	Numberous	—	—	—	1~2	±	—
7	M.M.	f	47	Chronic cystitis	300 3×	14	4200	<i>E. coli</i>	±	0~1	10~20	—	—	—	2~3	±	—
8	K.I.	f	44	Chronic cystitis	400 4×	14	5600	<i>E. coli</i> $\geq 10^5$ /ml	+	1~2	Numberous	<i>Staph. epidermidis</i> $4 \times 10^2$ /ml	±	0~1	3~5	+	—
9	Y.S.	f	44	Chronic pyelonephritis	300 3×	21	6300	<i>Pseud. aeruginosa</i> <i>Proteus mirabilis</i>	—	1~2	10~15	<i>Pseud. aeruginosa</i> <i>Proteus mirabilis</i>	—	—	1~2	—	—
10	S.H.	f	34	Chronic pyelonephritis	300 3×	21	6300	<i>Kleb. aerogenes</i> <i>E. coli</i> $\geq 10^5$ /ml $\alpha$ - <i>Streptococcus</i>	+	1~2	5~10	<i>Kleb. aerogenes</i> <i>E. coli</i> $3.5 \times 10^4$ /ml	+	0~1	5~6	+	S- bilirubin slightly elevated

\* No. growth

Fig. 8 Average urinary recovery rate of Mecillinam after administration of Pivmecillinam



められ、本剤による影響がうたがわれた。

その他自・他覚的所見には、特に異常をみとめなかった。

### 考 案

近年、penicillin 剤、cephalosporin 剤、aminoglycoside 剤を主とした抗生剤の開発がみられるが、penicillin 剤では、吸収を良好にしたエステル型合成 penicillin 剤の開発も多くなされている<sup>4-7)</sup>。

Pivmecillinam はその類に属するが、前述のごとく従来の合成 penicillin 剤と異なりユニークな化学構造を有し、内服後腸管粘膜内の nonspecific esterase により加水分解されて Mecillinam となり抗菌作用を発揮する。本剤は、抗菌作用機序が従来の penicillin 剤にみられた形態像 (filament 像形成) ではなく球状に変化する点は、興味もたれている。

Table 6 Bacteriological effect of Pivmecillinam

Organism	No. of strains	Effect	
		Disappeared	Persisted
<i>E. coli</i>	9	8	1
<i>Pseud. aeruginosa</i>	1		1
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1		1
<i>Proteus mirabilis</i>	1		1
$\alpha$ - <i>Streptococcus</i>	1	1	
Total	13	9	4

教室保存の標準株と臨床分離株に対する本剤の MIC

を求めたが、グラム陽性球菌に対しては ABPC より劣ったが、グラム陰性桿菌なかでも *E. coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* に対しては、ABPC より数倍強い抗菌作用を示した。また、本剤の MIC 分布は、低濃度から高濃度までの幅広く分布する傾向にあり、接種菌量により大きく左右され、 $10^6$ /ml 接種群では  $10^8$ /ml 接種群よりかなり低い MIC を示した。

三橋ら<sup>2)</sup>は、本剤の作用は静菌的であり、 $\beta$ -lactamase に対する安全性は penicillinase I, II 型により分解され、*Staphylococcus* の penicillinase あるいは *Pseudomonas aeruginosa* の penicillinase, cephalosporinase には全く安定であったが、これらの  $\beta$ -lactamase を産生する菌に対しては本剤は無効であったと報告している。すなわち、本剤は合成 penicillin 剤のなかではグラム陰性桿菌に対する抗菌力は優れているが、殺菌作用が弱く、菌細学的にはその抗菌作用機序に興味もたれる薬剤と考えられる。

本剤100 mg を健康成人3例に内服させ、その吸収、排泄状況を検討したが、吸収は比較的良好で、血中濃度ピーク値は1ないし2時間目に0.54~0.95 $\mu$ g/ml で6時間までに平均38.7%が尿中に回収され、尿路感染症には充分使用され得る薬剤と考えられた。

私達が臨床応用した尿路感染症10例のうち、急性膀胱炎6例、慢性膀胱炎2例の8例には有効ないし著効の結果を得、慢性腎盂腎炎の2例(症例9, 起炎菌 *Pseudomonas aeruginosa* + *Proteus mirabilis*, 症例10, 起炎菌 *Klebsiella aerogenes* + *E. coli* +  $\alpha$ -*Streptococcus*) は無効であった。有効ないし著効例の起炎菌はいずれも *E.*

Table 7 Laboratory findings

Case	RBC( $\times 10^4$ )		Hb(g/dl)		Ht(%)		GOT		GPT		Al-P (K.A)		Urea-N (mg/dl)		Cr. (mg/dl)	
	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.
1	365	399	10.8	11.8	33.7	37.2	18	13	13	9	5.5	5.6	16	12	1.0	1.1
2	418	420	12.8	12.9	40.0	40.2	32	32	36	30	6.8	7.0	13	16	0.7	0.6
3	446	456	13.3	13.8	40.2	41.9	17	15	8	12	8.0	7.0	18	17	1.4	0.8
4	420	432	14.0	14.2	41.0	42.0	16	15	10	10	6.0	6.1	10	10	0.8	0.6
5	398	390	11.0	11.0	34.0	35.0	24	22	23	20	7.2	6.8	17	16	0.9	0.7
6	382	390	14.0	14.0	37.5	38.0	16	16	18	15	8.0	7.0	11	11	0.7	0.8
7	370	361	11.6	11.8	37.0	35.5	16	14	12	13	8.4	8.5	17	19	0.9	0.8
8	432	446	12.9	13.3	39.4	40.2	24	24	20	18	10.2	9.8	16	15	0.8	0.8
9	397	402	11.1	11.4	34.8	38.0	29	16	24	11	6.4	6.1	12	12	0.5	1.0
10	409	449	12.7	14.0	38.7	42.6	14	14	11	9			11	16	1.2	0.8

*coli* のみであった。

急性単純性尿路感染症の起炎菌は、そのほとんどは *E. coli* である事実はよく知られているが、このような症例では他剤によっても本菌の除菌は可能なもので、尿路感染症の治療上の問題点は、複雑性あるいは慢性反復性の尿路感染症にあると考えられる。

今回の臨床例と細菌学的検討から、症例数は少なかったが、本剤は慢性複雑性尿路感染症よりも急性単純性尿路感染症が主な投与対象となり、期待がもてると考えられた。

本剤投与による副作用は、自覚的には特にみられず、血液生化学的検査では1例に軽度の血清ビリルビンの上昇(総ビリルビン 1.0 mg/dl→1.3 mg/dl) がみられたが、すみやかに正常に復した。

### ま と め

新しく開発された Pivmecillinam について基礎的、臨床的研究を行ない、次の結果を得た。

1) 抗菌力：教室保存の標準株22株と患者分離株513株 (*Escherichia coli* 81, *Klebsiella aerogenes* 81, *Serratia marcescens* 212, *Proteus vulgaris* 22, *Proteus mirabilis* 50, *Proteus rettgerii* 14, *Proteus inconstans* 11, *Proteus morgani* 42) の計535株について、日本化学療法学会標準法に従い Pivmecillinam, Mecillinam, ABPC の MIC を測定し比較した。Mecillinam はグラム陽性球菌に対しては ABPC より劣ったが、*E. coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* に対してはやや強い抗菌力を示した。また、接種菌量により MIC は大きく変わり、 $10^6$ /ml 接種群は $10^8$ /ml 接種群よりかなり小さい MIC を示した。

2) 吸収、排泄：健康成人3例に Pivmecillinam 100 mg (Mecillinam として) 内服投与後の血中濃度は、1

ないし2時間目にピーク値0.54~0.95  $\mu$ g/ml に達し、6時間目には測定不能となった。6時間までに平均38.7%が尿中に回収された。

3) 尿路感染症への応用：急性膀胱炎6例、慢性膀胱炎2例、慢性腎盂腎炎2例の計10例に1日量300~400 mg, 7日~21日間投与し、著効7例、有効1例、無効2例の結果を得た。副作用は1例に軽度の血清ビリルビン値の上昇(総ビリルビン1.0 mg/dl→1.3 mg/dl) がみられたがすみやかに正常化した。その他、自覚的にも血液生化学検査所見にも特に異常を認めなかった。

本論文の内容要旨は、第24回日本化学療法学会総会昭和51年6月、於東京) で発表した。

### 文 献

- 1) LUND, F. & L. TYBRIMG : 6 $\beta$ -Amidinopenicillanic acids - a new group of antibiotics. *Nature New Biology* 236 (66) : 135~137, 1972
- 2) 石神襄次 他：第24回日本化学療法学会。新薬シンポジウム Pivmecillinam 1976,
- 3) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 23(8) : 1~2, 1975
- 4) 原 耕平 他：Pivampicillin に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用。Chemotherapy 22(4) : 471~481, 1974
- 5) 堀内信宏 他：新抗生物質に関する基礎的臨床的研究—Carbencillin indanyl sodium について—。Chemotherapy 23(2) : 664~670, 1975
- 6) 緒方弘文 他：尿路感染症における Carfecillin の使用経験。Chemotherapy 23(7) : 2307~2312, 1975
- 7) 那須 勝 他：Talampicillin に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用。感染症学雑誌 49(11) : 534~541, 1975

## BASIC AND CLINICAL STUDIES WITH PIVMECILLINAM IN URINARY-TRACT INFECTIONS

MASARU NASU, MASAO NAKATOMI, HIROFUMI OGATA, YOSHITERU SHIGENO,  
TATSURO NAGASAWA, NAOMI ITO, HIDETOSHI TANAKA, NOBUHIRO HORIUCHI,  
TSUNEO TSUTSUMI, MASATAKE HIROTA, NOBUOKI MORI, ATSUSHI SAITO  
and KOHEI HARA

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine  
KATSUHIKO SAWATARI, CHIKAKO MOCHIDA, FUMIAKI IORI and AI HAYASHI  
Central Clinical Laboratories, Nagasaki University Hospital

### 1) Antibacterial activities

For 22 standard strains preserved in our department and 513 strains of clinical isolates (*Escherichia coli*, 81 strains; *Klebsiella aerogenes*, 81 strains; *Serratia marcescens*, 212 strains; *Proteus vulgaris*, 22 strains; *Proteus mirabilis*, 50 strains; *Proteus rettgerii*, 14 strains; *Proteus inconstans*, 11 strains and *Proteus morgani*, 42 strains), MICs of pivmecillinam, mecillinam and ampicillin were determined by the standard method of Japan Society of Chemotherapy. Mecillinam showed more potent antibacterial activities than ampicillin against *E. coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Proteus vulgaris* and *Proteus mirabilis*, but was less potent than ampicillin against gram-positive cocci. MIC of mecillinam varied with inoculum sizes and MIC with  $10^8$  cells/ml inoculum size was considerably lower than with  $10^8$  cells/ml.

### 2) Absorption and excretion

Three healthy adults were orally given 100 mg (as mecillinam) of pivmecillinam. Peak plasma mecillinam level reached 0.54~0.95  $\mu\text{g/ml}$  one to two hours after administration. No mecillinam was detected in the plasma 6 hours after administration. The mean 6-hour urinary recovery was 38.7%.

### 3) Clinical results

Six cases with acute cystitis, 2 cases with chronic cystitis and 2 cases with chronic pyelonephritis were given pivmecillinam in doses of 300~400 mg per day for 7~21 days. The response was excellent in 7 cases, good in 1, poor in 2. No abnormal findings were demonstrated with hematological examination, blood chemistry test and urine analysis except slight increase of total serum bilirubine (1.0 mg/dl→1.3 mg/dl) in one case, which was rapidly normalized.