

Pivmecillinam の外科的感染症に対する検討

村山信篤・石引久弥・高見 博・細田洋一郎・阿部令彦

慶應義塾大学医学部外科学教室

加藤繁次

東京歯科大学市川病院外科

グラム陰性桿菌感染症を主な対象として開発された経口用合成ペニシリソ、Pivmecillinam¹⁾ の外科領域の感染症に対する効果を検討するために臨床的観察と若干の基礎的研究を行ったので報告する。なお本剤は経口投与後、腸管粘膜内エステラーゼにより脱エステル化され、Mecillinam となり抗菌作用を示すので基礎的検討には Mecillinam をとりあげた。

Mecillinam の体液内濃度

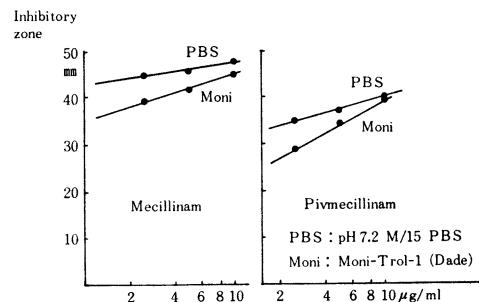
濃度測定は *E. coli* NIHJ を検定菌とし、Bacto antibiotic assay medium 4 (Difco) 中に 10⁶/ml 混液した薄層カップ法を使用した。Mecillinam 標準曲線は pH 7.2 M/15 リン酸緩衝液を用いた場合は Moni-Trol I (Dade) 溶液より高値を示した (Fig. 1)。そのため血清中濃度測定には血清は希釈せず、Moni-Trol I 溶液標準曲線を使用した。胆汁中濃度測定には胆汁の抗菌性を考慮して pH 7.2 M/15 リン酸緩衝液で 5 倍希釈し、リン酸緩衝液標準曲線を使用した。

Pivmecillinam 経口投与後の血中および胆汁中 Mecillinam 濃度測定には肝、腎機能障害の認められなかつた胆石症手術患者 (45~65才) 4名を対象とした。すなわち、Pivmecillinam 200 mg を術前全麻用前投薬投与

時に経口投与し、1, 2, 4, 6 時間後に採血、また、約 1 時間 30 分後に術中、胆囊内および総胆管内胆汁を採取した。

血清中 Mecillinam 濃度は 1 時間値 1.6~4.6、平均 2.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で最も高値を示し、2, 4, 6 時間後にはそれぞれ、平均 1.4, 0.8, 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と徐々に下降した。1 時間 30 分後の総胆管胆汁中 Mecillinam 濃度は 0.5~

Fig. 1 Inhibitory zone of Mecillinam and Pivmecillinam in PBS and Moni-Trol I after 37°C, 30 min. incubation



(Thin layer cup method, *E. coli* NIHJ/Bacto antibiotic assay medium 4 (Difco))

Table 1 Serum and bile levels of Mecillinam in cholelithiasis preoperative oral administration of Pivmecillinam

Case	Dosage	Serum level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				Bile level* ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		B/A	Patency of cystic duct
		1	2	4	6	Choledocus (A)	Gallbladder (B)		
1. 45 y. m	200 mg	1.8	1.2	0.92	0.11	1.5	19.5	13.0	(+)
2. 51 m	“	3.1	2.1	1.1	0.62	0.54	0.39	0.72	(?) Turbid bile
3. 65 f	“	1.6	1.4	1.0	0.88	1.8	14.4	8.0	(+)
4. 49 f	“	4.6	1.2	0.37	0.06	0.57	0	0	(-) White bile
Average		2.8	1.4	0.84	0.41	1.10			
5. 56 m	100 mg	1.4	0.7	0.02	—	0	0	—	(+)

* Bile samples were taken about 90 min. after oral administration of Pivmecillinam

1.8, 平均 $1.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ と低値であったのに対し, 胆囊胆汁では $19.5, 14.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ と同時点の血清中濃度の13, 8倍の高濃度を示す症例と, $0.39, 0 \mu\text{g}/\text{ml}$ と移行の著しく低い症例の2群が認められた。

胆囊胆汁中 Mecillinam 濃度と胆囊管開存の有無との関連をみると, 症例2, 4ではそれぞれ turbid bile, white bile で胆囊管は閉塞していると考えられ, 胆囊胆汁中濃度と総胆管胆汁中濃度の比も胆囊管開存例より低値を示している。この成績から胆囊壁を経由した胆囊胆汁中への Mecillinam 移行は期待しにくいが, 肝経由で胆汁中に移行した Mecillinam は胆囊内で約10倍程度に濃縮されうるものと考えられる (Table 1)。

血中 Mecillinam の電気泳動特性

抗生素質の血清蛋白結合はその体内における分布, 代謝, 作用機序などに関連すると思われるが, われわれはこの面の検討として, 抗生物質投与後のヒト血清を電気泳動し, bioautogram から抗生物質の易動特性を血清 albumin との相対易動度としてとらえ, 蛋白結合特性と血清中荷電性との関連を観察している。Mecillinam についてもすでに報告した方法により検討を行った²⁾。

Mecillinam $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ リン酸緩衝液溶液を M/15 pH 7.0 リン酸緩衝液を用いて泳動すると抗菌 spot(s) は 8 mm に出現し, Pivmecillinam 200 mg 経口投与 1 時間後の 3 症例の血清では S は $-4 \sim -6$, 平均 -5mm , albumin 分画の peak 位置 (Alb) は $6.2 \sim 10.0$, 平均 8.0 mm , S/Alb は $-0.50 \sim -0.80$, 平均 -0.63 であった (Table 2)。この易動特性を ABPC, cephalosporin 系薬剤のそれと比較すると, 陰極側への易動を示すものは CER であるが, その易動度は Mecillinam が著しく, ABPC は陽極への易動を示し, Mecillinam とは逆の特性を示している (Table 3)。

Table 3 Relative electrophoretic mobility of antibiotics in human serum

Antibiotic	n	Relative electrophoretic mobility	
		Primary antibacterial spot/Albumin	Secondary antibacterial spot/Albumin
ABPC	9	+0.61	—
CER	6	-0.34	+0.95
CET	7	+1.18	—
CTZ	3	+0.66	—
CEC	12	+1.65	—
Mecillinam	3	-0.63	—

臨床効果

昭和50年7月より昭和51年4月までにわれわれの検討した外科的感染症は29例であった。患者は20才より70才, 男子19例, 女子10例であった。対象疾患は主として表在性軟部組織感染症であり, 痢, 肛門周囲膿瘍共に7例, 感染性粉瘤5例, 急性化膿性乳腺炎, 皮下膿瘍共に3例, 蜂窩織炎, 感染性下肢潰瘍, 直腸癌術後肺炎各1例であった。Pivmecillinam 投与量は $100 \text{ mg} \times 4/\text{日}$, $200 \text{ mg} \times 4/\text{日}$, $400 \text{ mg} \times 4/\text{日}$, $600 \text{ mg} \times 3/\text{日}$ で, 投与期間は3~29日にわたった。臨床効果は本剤投与開始後, 外科的処置の有無にかかわらず, 感染症に関する自己覚的症状所見の改善のあったものを有効, それらが不变または増悪した場合を無効とした (Table 4)。

疾患別に臨床効果をみると *Staph. aureus* が主に分離されている瘻, 皮下膿瘍, 急性化膿性乳腺炎ではそれぞれ, 7例中5例, 3例中1例, 3例中0例に投与効果をみており, これらの合計では13例中有効例は6例と半数以下になっている。その他, これと同様な起炎菌によると考えられる蜂窩織炎, 瘡瘍, 下肢潰瘍各1例を加えると, グラム陽性球菌による表在性軟部組織感染症では16例中有効は7例43%となる。次に *Staphylococcus* およ

Table 2 Relative electrophoretic ratio of Mecillinam in serum

No. of serum sample, Pivmecillinam dosage, Sampling time	Mecillinam concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Spot(s) (mm)	Inhibitory zone (mm)	Albumin (mm)	S/Albumin
1 200 mg 1 hr.	1.8	-6	7	10.0	-0.60
2 200 mg 1 hr.	3.1	-4	6	8.0	-0.50
3 200 mg 1 hr.	4.6	-5	7	6.2	-0.80
Average		-5	-	8.06	-0.63
PBS, M/15, pH 7.0	10.0	-8	38	-	-
Moni-Trol I	10.0	-4	31	4.0	-1.0

Table 4 Clinical effect of Pivmecillinam

Case No. Age, Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity to ABPC (disc)	Pivmecilli- nam mg/ day × days	Clinical effect	Side effect	Remarks
1. 45, f	Furuncle γ-axilla			400 × 5	+	—	Incision
2. 27, f	" "			400 × 5	+	—	
3. 33, f	" neck	<i>Staph. aureus</i>	++	1600 × 3	+	—	Incision
4. 20, m	" γ-groin	<i>Staph. aureus</i>	++	1600 × 7	—	—	Incision
5. 27, f	" abdominal wall	<i>Staph. aureus</i>	++	1600 × 4	—	—	
6. 65, m	" l-hand			1600 × 3	+	—	
7. 60, m	" face	<i>Staph. aureus</i>	—	1600 × 3	+	—	
8. 32, m	Infectious atheroma γ-jaw			400 × 5	+	—	
9. 59, m	" back	<i>Peptococcus</i>	++	400 × 5	+	—	Incision
10. 46, m	" scalp	<i>Staph. aureus</i>	++	1600 × 3	+	—	Incision
11. 26, m	" chest wall	<i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i>	++	800 × 5	+	—	Incision
12. 44, f	" γ-jaw	<i>Staph. epider.</i>	++	1600 × 5	+	—	
13. 50, m	Cellulitis γ-toe			400 × 5	+	—	
14. 60, m	Felon γ-thumb	<i>Staph. epider.</i>	++	400 × 10	—	—	Removal of nail
15. 28, f	Acute prurulent mastitis l.			400 × 7	—	—	Incision
16. 25, f	" l.	<i>Staph. aureus</i>	++	1600 × 7	—	—	
17. 26, f	" l.	<i>Staph. aureus</i> <i>Acinetobacter</i>	—→+ +	800 × 11	—	—	Incision
18. 53, f	Infectious γ-ulcer			800 × 5	—	—	Eczematoid dermatitis
19. 37, m	Abscess γ-arm γ-foot	<i>Staph. aureus</i>	++	800 × 29	+	—	Incision
20. 44, f	" l-foot			800 × 4	—	—	Incision
21. 21, m	" neck	<i>Staph. aureus</i>	++	800 × 4	—	—	Puncture
22. 29, m	Periproctal abscess	{ <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	+	1800 × 5	—	—	Incision
23. 37, m	"	{ <i>Citrobacter</i> <i>Bacteroides</i>	— ++	800 × 4	+	—	Incision
24. 59, m	"			400 × 9	+	—	
25. 21, m	"			400 × 5	+	—	
26. 35, m	"	{ <i>Proteus mirabilis</i> <i>Morganella</i> <i>E. coli</i>	++ — ++	400 × 5	+	—	Incision
27. 30, m	"	{ <i>α-hemolytic Strept.</i> <i>Bacteroides</i> <i>E. coli</i>		800 × 8	+	—	Incision
28. 34, m	"	{ <i>Staph. epider.</i> <i>Peptococcus</i>	++ ++	800 × 5	+	—	Incision
29. 70, m	Postoperative pneumonia l.	<i>Hemophilus</i> <i>Klebsiella</i>	—	400 × 11	+	—	

び *Peptococcus* などの嫌気性菌による感染性粉瘤 5 例は全例に効果を認めている。*E. coli* などのグラム陰性桿菌, *Bacteroides* などの嫌気性の証明された肛門周囲膿瘍では 7 例中 6 例 86% に本剤の投与効果を認めた。総計すると 29 例中有効症例は 19 例 66% となった。

病巣分離菌を検討した症例は 19 例であるが、この中でグラム陽性菌、陰性菌および嫌気性菌毎の区分による臨床効果の相違は明らかではなかった。これらの症例における分離菌の ABPC 感受性 (1 濃度 disc 法) と本剤投与効果の関連をみると、ABPC 感受性菌の場合は 15 例中 5 例に無効例が、ABPC 耐性菌の症例では 4 例中 2 例に有効例が認められている。

Pivmecillinam の投与量、投与期間と臨床効果の間に明らかな関連はみられなかった。

総投与量は 2,000 mg から 23,200 mg にわたるが、全症例に恶心、嘔吐、下痢などの消化器系副作用はなく、また、局所および全身性アレルギー様症状は認められなかった。肝、腎機能、血液におよぼす影響については、表在性軟部組織感染症を主体としたため、検討を行ったのは 1 例であるが、他の症例では臨床的には異常は認められなかった。

症例29 直腸癌のため低位前方切除術を行った 70 才男子であるが、術後 6 日目より左下葉の肺炎を併発、その後、*Pivmecillinam* 100 mg × 4/日投与を 11 日間投与し、治癒した。投与前、投与中、投与後の諸検査は次の如くであり、異常を認めなかった。WBC, 4,400 → 4,100 → 4,300, RBC ($\times 10^4$) 371 → 375 → 395, Hb (g/dl) 10.9 → 11.2 → 12.1, total protein (g/dl) 5.4 → 6.2 → 6.2, 総ビリルビン (mg/dl) 0.5 → 0.3 → 0.3, LDH (W.U.) 262 →

279 → 253, GOT (K.U.) 21 → 32 → 30, GPT (K.U.) 10 → 17 → 14, BUN (mg/dl) 8.0 → 14.0 → 14.4, 尿中蛋白 (−) → (−) → (−)。

ま と め

1) *Pivmecillinam* 200 mg 1 回経口投与後の *Mecillinam* の血中濃度は 4 例平均値で 1 時間値 2.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2, 4, 6 時間値はそれぞれ、1.4, 0.8, 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

2) この際の総胆管胆汁中 *Mecillinam* は 1 時間 30 分後、平均 1.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが胆囊胆汁中には胆囊管開存症例では約 10 倍の濃度で証明された。

3) 血中 *Mecillinam* を電気泳動すると *Albumin* に対する相対易動度は平均 -0.63 で ABPC の +0.61 とは異なる易動特性を示した。

4) 表在性軟部組織感染症を主体とする 29 症例に *Pivmecillinam* を 400 ~ 1,800 mg/日経口投与し、19 例に投与効果を認めたが、*E. coli* を主体とするグラム陰性桿菌感染症に有効症例が多かった。

5) 総投与量は 2 ~ 23.2 g にわたったが、臨床的に副作用と考えられる症状は認められなかった。

文 献

- 1) LUND, F. & L. TYBRING : 6 β -Amidinopenicillanic acids - a new group of antibiotics. *Nature New Biology* 236 : 135 ~ 137, 1972
- 2) 石引久弥、坪田隆治 : Cephaclor の基礎的及び臨床的検討。*Chemotherapy* 24 : 272 ~ 280, 1976

BASIC AND CLINICAL STUDIES WITH PIVMECILLINAM IN SURGICAL INFECTIONS

NOBUATSU MURAYAMA, KYUYA ISHIBIKI, HIROSHI TAKAMI,
YOICHIRO HOSODA and OSAHIKO ABE

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

SHIGETSUGU KATO

Department of Surgery, Ichikawa Hospital, Tokyo Dental School

In the basic and clinical studies on pivmecillinam, a new synthetic oral penicillin, the following results were obtained.

Four patients were orally given a 200 mg dose of pivmecillinam and mecillinam level in plasma and bile were determined. The plasma level was 2.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ as peak at one hour after administration and 1.4, 0.8, 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 2, 4, 6 hours after dosage respectively. Mecillinam level in choledochus bile was 1.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at one and half hours after administration. Mecillinam level in gallbladder bile was 10 times as high as that in choledochus bile when the cystic duct was patent.

The relative electrophoretic mobility of mecillinam in serum to albumine was -0.63 and was different from that of ampicillin (+0.61).

Twenty-nine cases with soft tissue infections were treated with pivmecillinam in oral doses of 400~1,800 mg per day. Of them, 19 cases (66%) responded to therapy. No side effects were observed.