

Pivmecillinam に関する基礎的, 臨床的検討

西尾 彰・宮本慎一・田中正敏・酒井 茂・星川明子・熊本悦明

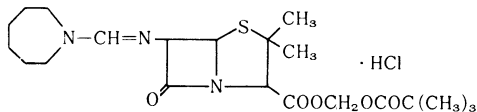
札幌医科大学泌尿器科学教室

(主任: 熊本悦明教授)

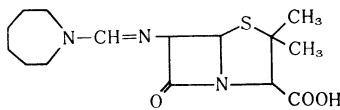
緒 言

Pivmecillinam は1972年 LUND らにより合成された内服用新合成ペニシリンである。本剤の化学構造的特徴は, Fig. 1 (a) に示す如く, 6位の側鎖が amidino 結合になっている点にあるが, 内服後速やかにエステラーゼ分解を受けて, Fig. 1 (b) の Mecillinam となり, 抗菌力を発揮するといわれている³⁾。Mecillinam の抗菌力については, 1) Gram 陰性桿菌 (特に *E. coli*) に対して強い抗菌力を有し, さらに *Klebsiella pneumoniae* に対しても抗菌効果が期待できる, 2) ABPC 耐性 *E. coli* に対しても強い抗菌力を有する。3) 他剤との併用効果が認められる, などが挙げられている。今回われわれは, 本剤の抗菌力, 吸収および排泄, 臨床的検討を行ったので報告する。

Fig. 1 Structure of Pivmecillinam and Mecillinam



(a) Pivmecillinam



(b) Mecillinam

(I) 抗 菌 力

尿路感染症を有する患者尿由来の *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* につき化学療法学会標準法¹⁾に従って最小発育阻止濃度を測定した。なお菌増殖には Trypticase Soy Broth (栄研) を, また, 寒天平板には HIA (栄研) を用いた。

E. coli (46株) では, Fig. 2に示す如く, 10^8 cells/ml では50~100 $\mu\text{g/ml}$ (22株) および >1,600 $\mu\text{g/ml}$ (12株) の2峰性を示し, 10^6 cells/ml でも 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下 (19株) および 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ (11株) の低い2

Fig. 2 *E. coli* (46 strains)

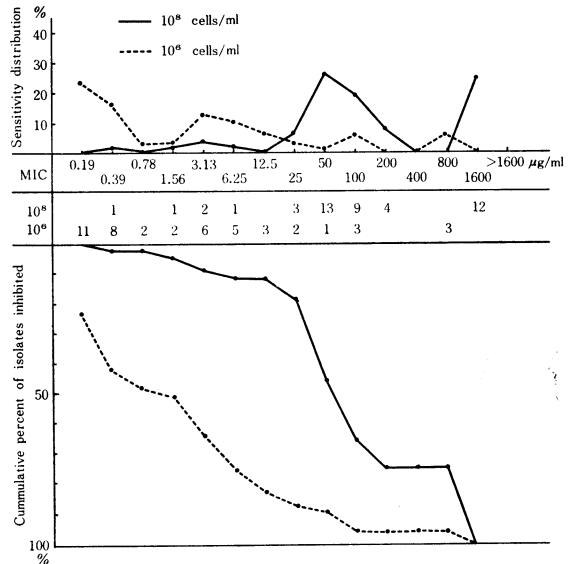


Fig. 3 *Proteus* (40 strains)

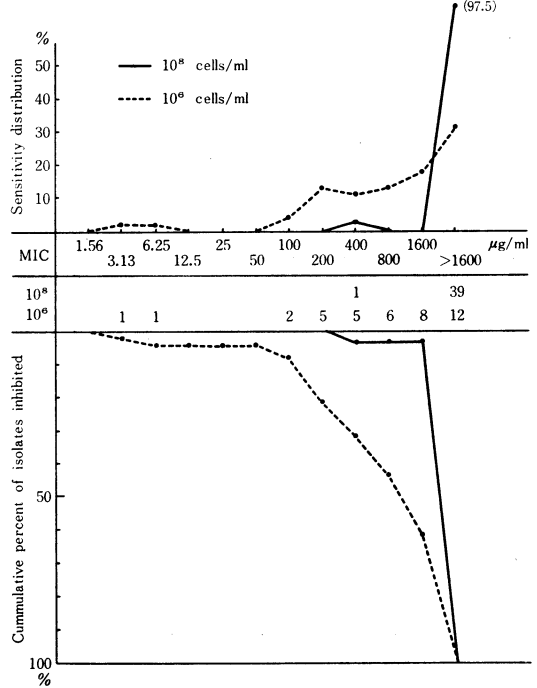
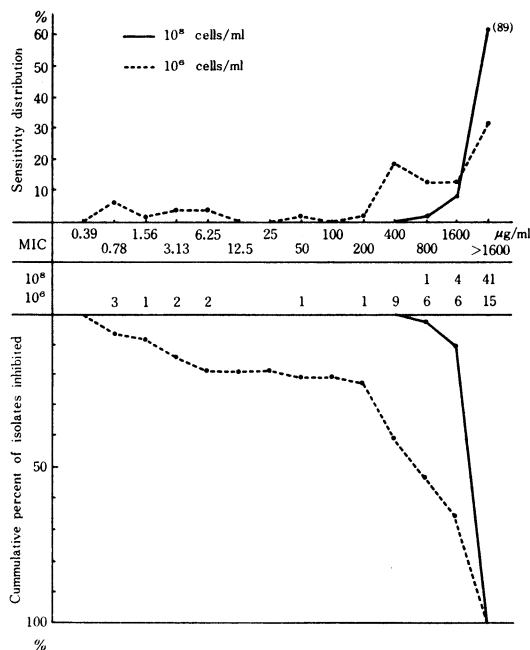
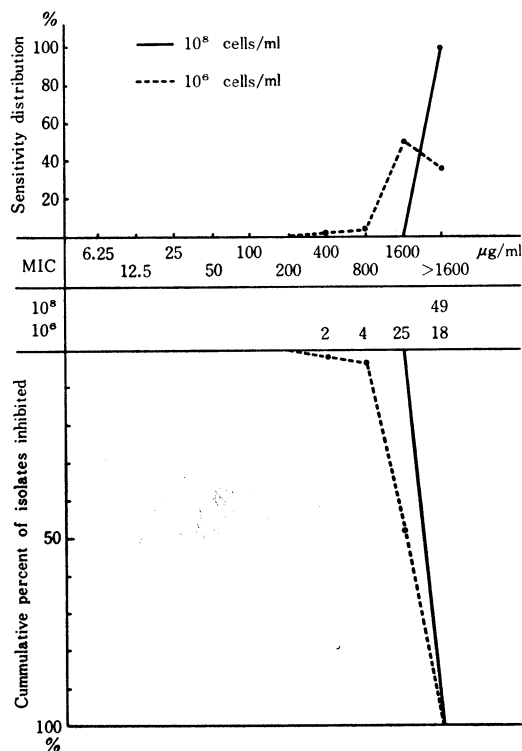


Fig. 4 *Klebsiella pneumoniae* (46 strains)Fig. 5 *Pseudomonas aeruginosa* (49 strains)

峰性となったが、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示したのは5株のみであった。*Proteus* (40株) では Fig. 3 に示す如く、 10^8 cells/ml では39株が $>1,600 \mu\text{g/ml}$ を示したが、 10^6 cells/ml では、200 \sim $>1,600 \mu\text{g/ml}$ に分散しており、さらに3.13 $\mu\text{g/ml}$ および6.25 $\mu\text{g/ml}$ に各1株認められた。*Klebsiella pneumoniae* (46株) では、Fig. 4に示す如く、 10^8 cells/ml では、41株が $>1,600 \mu\text{g/ml}$ であるが、 10^6 cells/ml では、0.78 \sim 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布する1群(8株)が認められた。*Pseudomonas aeruginosa* (49株) では、Fig. 5に示す如く、 10^8 cells/ml では、49株全てが $>1,600 \mu\text{g/ml}$ であったが、 10^6 cells/ml では、25株が1,600 $\mu\text{g/ml}$ であった。

(II) 吸 収 ・ 排 泄

健康男子3人を対象として、Pivmecillinam 200 mg および400 mg を cross over にて空腹時1回投与し、その血中濃度および尿中濃度を測定した。さらに軽度腎機能障害を有する1例に100 mg 投与し、その血中濃度および尿中濃度を測定した。測定方法は、*E. coli* NIHJ を検定菌とするカップ法で、培地にはスルベニシリン培地を用い、標準曲線は Mecillinam を用いて作製した。検体希釈は、血清は血清希釈、尿は pH 6.5 の磷酸緩衝液にて行った。

(I) 健康成人例

i) 200 mg 投与時：3例の血中濃度、尿中濃度および尿中排泄量は Table 1 および Fig. 6 に示す通りである。投与1時間後に平均2.1 $\mu\text{g/ml}$ (1.8 \sim 2.3 $\mu\text{g/ml}$) と最高に達し、3時間後には平均0.6 $\mu\text{g/ml}$ (0.5 \sim 0.8 $\mu\text{g/ml}$)、6時間後には3例とも0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。3例の血中濃度半減期は、平均1.6時間(1.4 \sim 1.8時間)

Fig. 6 Blood levels of Mecillinam in 3 healthy adults 200 mg p.o. of Pivmecillinam

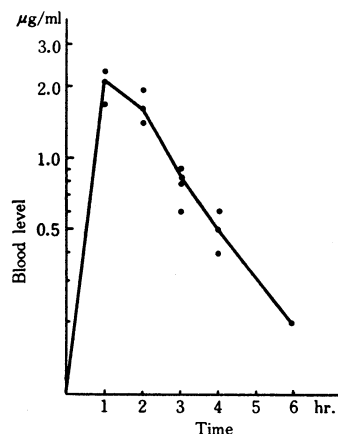


Table 1 Blood levels and urinary excretion of Mecillinam in 3 healthy adults
(1) 200mg p.o. of Pivmecillinam at fasting time

1) Blood levels

Case \ Time	1	2	3	4	6	Half life (hr.)
S. A.	1.8*	1.4	0.6	0.4	0.2	1.8
T. T.	2.2	1.6	0.8	0.6	0.2	1.4
N. I.	2.3	1.9	0.5	0.5	0.2	1.5
Average	2.1	1.6	0.6	0.5	0.2	1.6

* $\mu\text{g/ml}$

2) Urinary excretion

Case \ Time	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	Total recovery (mg)
S. A. Level ($\mu\text{g/ml}$)	273.1	192.5	100.5	84.4
Recovery (mg)	43.7	23.1	17.6	
T. T. Level ($\mu\text{g/ml}$)	315.5	315.8	85.7	99.6
Recovery (mg)	42.6	30.0	27.0	
N. I. Level ($\mu\text{g/ml}$)	350.0	258.0	97.5	118.0
Recovery (mg)	63.0	37.5	18.0	

Table 2 Blood levels and urinary excretion of Mecillinam in 3 healthy adults
(2) 400mg p.o. of Pivmecillinam at fasting time

1) Blood levels

Case \ Time	1	2	3	4	6	12	Half life(hr.)
S. A.	3.7*	3.2	2.5	1.8	0.9	0.2	3.0
T. T.	4.2	3.8	1.5	0.7	0.3	0.0	1.3
N. I.	5.4	4.3	2.1	1.0	0.3	0.0	1.0
Average	4.4	3.5	2.2	1.1	0.5	0.0	1.7

* $\mu\text{g/ml}$

2) Urinary excretion

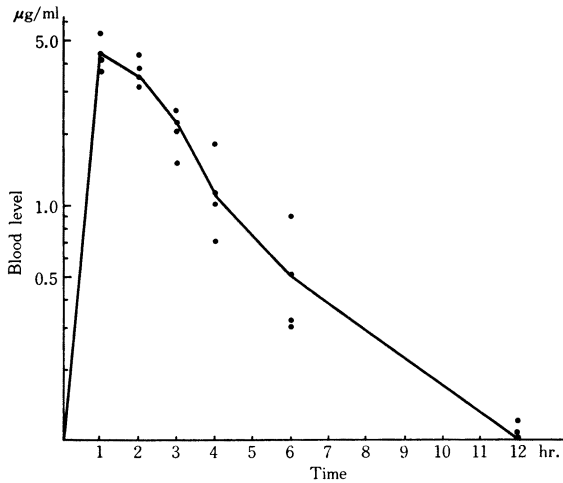
Case \ Time	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 12	Total recovery (mg)
S. A. Level ($\mu\text{g/ml}$)	888.0	508.0	93.0	10.6	184.2
Recovery (mg)	101.3	63.6	14.0	5.3	
T. T. Level ($\mu\text{g/ml}$)	783.0	514.0	375.0	20.9	168.1
Recovery (mg)	70.5	54.0	30.0	13.6	
N. I. Level ($\mu\text{g/ml}$)	773.0	710.0	388.0	8.9	253.4
Recovery (mg)	127.6	71.0	48.6	6.2	

であった。尿中濃度は投与後2時間内では、273.1~350.0 $\mu\text{g/ml}$ 、2~4時間尿では192.5~315.8 $\mu\text{g/ml}$ 、また4~6時間尿では97.5~100.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄量は投与後2時間内に平均49.8 mg (42.6~63.0 mg) 排泄され、6時間内の排泄量は平均100.7 mg (84.4~118.0 mg) であり、尿中排泄率は平均50.4% (42.2

~59.0%) であった。

ii) 400 mg 投与時：血中濃度および尿中排泄量は Table 2 および Fig. 7 に示した。血中濃度は、投与1時間後に平均4.4 $\mu\text{g/ml}$ (3.7~5.4 $\mu\text{g/ml}$) と最高に達し、3時間後には平均2.2 $\mu\text{g/ml}$ (1.5~2.5 $\mu\text{g/ml}$)、6時間後には平均0.5 $\mu\text{g/ml}$ (0.3~0.9 $\mu\text{g/ml}$) と低下

Fig. 7 Blood level of Mecillinam in 3 healthy adults
400 mg p.o. of Pivmecillinam



し、12時間後でも1例は0.2 µg/mlの力価が認められた。3例の血中濃度半減期は、平均1.7時間(1.0~3.0時間)であった。尿中濃度は、投与後0~2時間尿では773~880 µg/ml、2~4時間尿では508~710 µg/ml、4~6時間尿では93~388 µg/ml、また、6~12時間尿では8.9~20.9 µg/mlであった。尿中排泄量は投与後2時間内に平均99.8 mg(70.5~127.6 mg)認められ、投与後6時間内には平均176.8 mg(154.5~198.6 mg)、12時間内には平均201.9 mg(168.1~253.4 mg)が尿中に排泄された。

(II) 軽度腎機能障害例: 腎機能の詳細はTable 3に示したが、本例に100 mg投与した際の血中濃度、尿中濃度および尿中排泄量をTable 4に示した。血中濃度は1時間後に0.8 µg/mlと最高に達し、4時間後に0.15 µg/ml、6時間後に0.10 µg/ml、12時間後にも痕跡的に認められた。本例の血中濃度半減期は3.5時間であった。尿中排泄量は投与後6時間内に20 mg、12時間内に27 mgであった。

Table 4 Blood levels and urinary excretion of Mecillinam in patient with mildly impaired renal function
100 mg p.o. of Pivmecillinam

Time	1	2	4	6	12	Remarks
Blood levels (µg/ml)	0.80	0.60	0.15	0.10	0.03	Half life 3.5 hr.
Urinary excretion Level (µg/ml)	80	45	27	10		Total excretion (0~12 hr.) 27 mg
Recovery(mg)	12	5	3	7		

Table 3 Renal function

24° Ccr	64.4 l/day
PSP 15'	19%
120' total	48%
PSP ₆₀	136
Concentration test (max. osmolarity)	528 m. osm/l
BUN	39 mg/dl
S-Creatinine	2.4 mg/dl

(III) 臨床成績

当科外来通院患者および入院患者中、尿路感染症を有する19例にPivmecillinamを投与した。急性単純性膀胱炎9例、慢性単純性膀胱炎1例、慢性単純性腎盂腎炎1例、慢性複雑性膀胱炎4例、慢性複雑性腎盂腎炎4例であるが、その詳細は、Table 5および6に示した。効果判定は、急性単純性膀胱炎については、尿路感染症研究会の効果判定基準²⁾に基づき、投与開始後3~4日目に行い、また慢性単純性尿路感染症および慢性複雑性尿路感染症については以下の基準に従い判定した。

(I) 有熱例

- 1) 発熱: 解熱4, 改善2, 不変0
- 2) 尿中細菌(尿培養): 消失2, 減少1, 不変0
- 3) 尿中白血球数: 消失2, 減少1, 不変0
ただし菌交代は尿中細菌の減少と同程度とする。
以上のscoreの総合点より次の如く判定する。
著効: 8, 有効7~5, やや有効: 4~3, 無効: 2~0

(II) 無熱例

尿中細菌(尿培養)及び尿中白血球数の変化に対するscoreは同じとして、両者の総合点より以下の如く判定する。

著効: 4, 有効: 3~2, 無効: 1~0

(I) 単純尿路感染症

急性単純性膀胱炎9例中1例は投与開始時に起炎菌が検出されなかったが、他の8例では著効6例、有効1

Table 5. Clinical effect of Pivmecillinam (1)

i) Simple acute urinary tract infection

No.	Case	Diagnosis	Dose (mg/day)	Duration (day)	Before administration			After administration			Response*	Side effect
					Symp-tom	WBC in urine	Isolated bacteria	Symp-tom	WBC in urine	Isolated bacteria		
1	M.N. 28 f	Acute cystitis	200	3	+	Many	<i>E. coli</i>	-	0	Neg.	++	-
2	O.K. 18 f	Acute cystitis	200	3	+	Many	<i>E. coli</i>	-	10	Neg.	+	-
3	A.K. 50 f	Acute cystitis	200	4	+	Many	<i>E. coli</i>	-	0	Neg.	++	-
4	F.U. 60 f	Acute cystitis	200	7	+	Many	<i>E. coli</i>	-	0	Neg.	++	-
5	Y.T. 28 f	Acute cystitis	200	7	+	Many	Neg.	-	0	Neg.	Suspend	-
6	S.M. 50 f	Acute cystitis	200	7	+	Many	<i>E. coli</i>	-	15	<i>E. coli</i>	-	Nausea
7	I.A. 40 f	Acute cystitis	200	7	+	40	<i>E. coli</i>	-	0	Neg.	++	Eruption
8	T.U. 19 f	Acute cystitis	200	7	+	Many	<i>E. coli</i>	-	0	Neg.	++	-
9	K.Y. 25 f	Acute cystitis	200	7	+	40	<i>Staph. aureus</i>	-	0	Neg.	++	Eruption

ii) Simple chronic urinary tract infection

No.	Case	Diagnosis	Dose (mg/day)	Duration (day)	Before administration			After administration			Response*	Side effect
					Symp-tom	WBC in urine	Isolated bacteria	Symp-tom	WBC in urine	Isolated bacteria		
1	Y.N. 61 f	Chronic cystitis	200	3	+	Many	<i>E. coli</i>	-	15	<i>E. coli</i>	-	Stomach ache Eruption
2	K.R. 31 f	Chronic Pyelonephritis	200	7	Fever 37.5°C	Many	<i>E. coli</i>	Fever (-)	15	Neg.	+	

* ++: Excellent +: Good -: Poor

例, 無効1例で, 有効率87.5%であった。起炎菌として *Staphylococcus aureus* が1例に認められたが, 著効が得られた。慢性単純性膀胱炎の1例では, 症状の消失と尿所見の改善は得られたが, 起炎菌 (*E. coli*) は, 投与後も依然として認められ, 無効と判定された。慢性腎盂腎炎例では, 解熱効果と起炎菌の消失を認めたが, 尿所見は改善にとどまった。

(II) 複雑性尿路感染症

慢性複雑性膀胱炎4例では, 著効2例, 無効2例であるが, 著効例は1日投与量900mg, 無効例は1日投与量200mgであり, 例数は少ないが, dose response の傾向がみられた。また著効例の中1例の起炎菌は *Klebsiella pneumoniae* であった。

一方慢性複雑性腎盂腎炎の4例は, 1日投与量800~1,200mgであるが, 有効2例, 無効2例であった。また菌交代が2例 (*E. coli*→*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*→*Proteus*) に見られた。慢性複

雑性尿路感染症8例における有効率は50%であった。

以上19例についての疾患別効果を Table 7 に示した。また膿尿に対する効果は Table 8 に示し, 細菌学的効果は Table 9 に示した。

(IV) 副作用

本剤を投与した19例中3例に発疹が出現し, 2例に消化器症状 (悪心および胃痛) が認められたが, いずれの例でも投与中止に至る程のものではなかった。また検血 (RBC, Ht, Hb) および血液生化学的検査 (GOT, GPT, BUN, S-Creatinine) については, Fig. 8 に示す如く, 特に有意の異常と判断される結果は得られなかった。

考 案

Pivmecillinam は投与後加水分解を受け Mecillinam となって抗菌作用を発揮するが, Mecillinam の抗菌力 (MIC) は LUND³⁾, TYBRING⁴⁾, NEU⁵⁾ によると,

Table 6 Clinical effect of Pivmecillinam (2)

iii) Complicated chronic urinary tract infection

No.	Case	Diagnosis	Dose (mg/ day)	Dura- tion (day)	Before administration			After administration			Res- ponse**	Side effect
					Symp- tom	WBC in urine	Isolated bacteria	Symp- tom	WBC in urine	Isolated bacteria		
1	S.T. 64 f	Chronic cystitis Vesical diverticulum	200	7	—	Many	<i>E. coli</i>	—	Many	<i>E. coli</i>	—	—
2	M.T. 16 m	Chronic cystitis Bladder tumor	200	7	—	Many	<i>Pseudo- monas aerug.</i>	—	Many	<i>Pseudo- monas aerug.</i>	—	—
3	T.H. 61 m	Chronic cystitis Bladder tumor	900	7	—	Many	<i>Kleb- siella pneum.</i>	—	0	Neg.	††	—
4	K.H. 63 f	Chronic cystitis Neurogenic bladder	900	7	—	15	GNR	—	0	Neg.	††	—
5	I.A. 59 m	Chronic pyelonephritis Bil. renal stones	800	7	Fever 37.5°C	Many	<i>E. coli</i>	37.0°C	Many	Neg.	+	—
6	H.T. 55 f	Chronic pyelonephritis Op. r-renal stones	800	14	—	30	<i>Kleb- siella pneum.</i>	—	15	<i>Proteus</i>	—	—
7	I.T. 39 m	Chronic pyelone- phritis Op. bil. renal stones	900	7	—	5	GNR	—	0	GNR	—	—
8	T.K. 29 f	Chronic pyelone- phritis Op. r-renal stones	1200	7	—	Many	<i>E. coli</i>	—	5	<i>Pseudo- monas aerug.</i>	+	—

* Not identified gram-negative rods. ** ††: Excellent +: Good —: Poor

Table 7 Clinical effect of Pivmecillinam

	Case No.	Excellent	Good	Poor
Simple acute cystitis	8	6	1	1
Simple chronic cystitis	1			1
Simple chronic pyelonephritis	1		1	
Complicated chronic cystitis	4	2		2
Complicated chronic pyelonephritis	4		2	2
Total	18	8	4	6

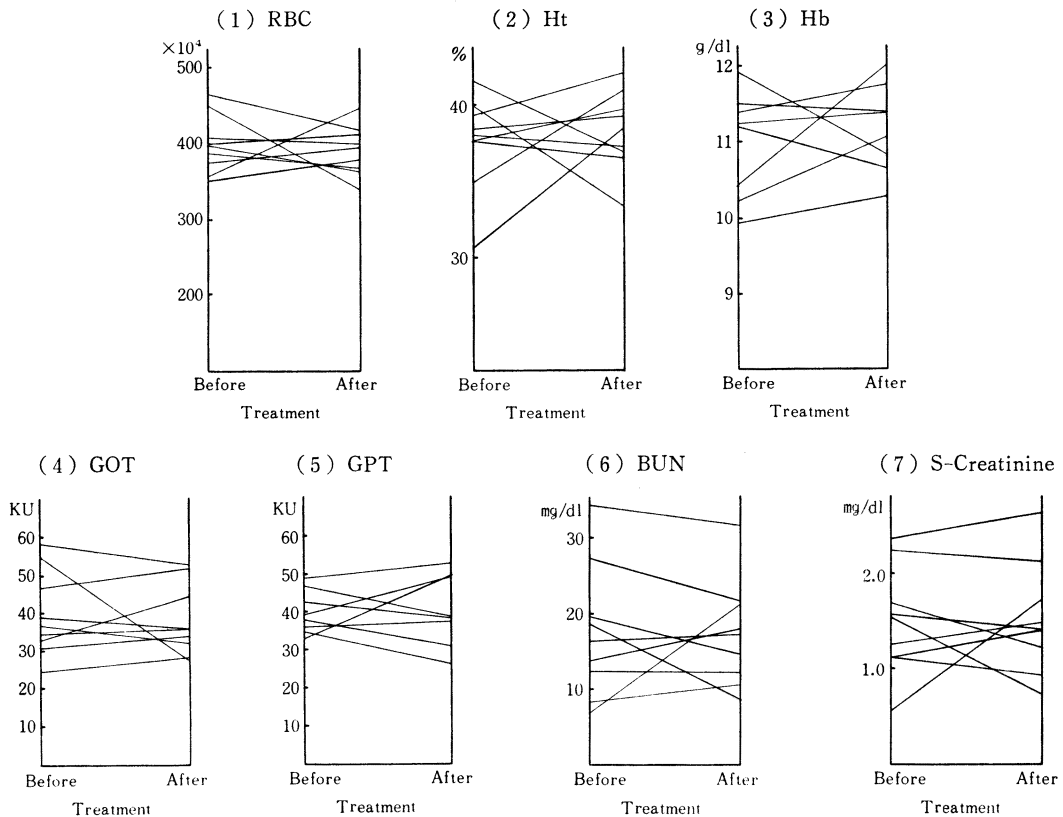
Table 8 Effect of Pivmecillinam on pyuria

	Case No.	Normalized	Improved	Unimproved
Simple acute cystitis	9	7	2	
Simple chronic cystitis	1		1	
Simple chronic pyelonephritis	1		1	
Complicated chronic cystitis	4	2		2
Complicated chronic pyelonephritis	4	1	2	1
Total	19	10	6	3

Table 9 Bacteriological response to Pivmecillinam

	Strain No.	Eradicated	Decreased	Colonized	Persisted
<i>E. coli</i>	12	8		1	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1		1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1				1
non-identified GNR	2	1			1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1			
Total	18	11		2	5

Fig. 8 Laboratory finding



gram 陽性球菌に対しては弱いですが、gram 陰性桿菌、特に *E. coli* に対して強く、NEU によると Ampicillin 耐性36株 (Ampicillin に対して MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上) においても91%は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止したという。また *Klebsiella pneumoniae* に対しても penicillin 系抗生剤としては、良好な抗菌力 (MIC) を有するとしている。一方わが国の中沢⁶⁾の報告でも *E. coli* に対しては、やはり強い抗菌力 (MIC) を示すとしているが、*Klebsiella pneumoniae* や *Proteus* について

は、*E. coli* 程の特色は認められないと報告している。今回われわれは、Mecillinam と Ampicillin の抗菌力 (MIC) の比較検討は行っていないが、Mecillinam の *E. coli* に対する抗菌力 (MIC) は、 10^8 cells/ml の接種菌量では特に優れたものとは考え難いが、接種菌量を 10^6 cells/ml にすると46株中19株 (41.3%) は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、また46株中39株は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、優れた抗菌力を認めている。しかし *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae* については 10^8 cells/ml,

10^6 cells/ml のいずれの接種菌量においても $100 \mu\text{g/ml}$ 以上が大多数を占め、特に *Klebsiella pneumoniae* に対しても優れているという成績は得られなかった。

E. coli において顕著に認められた接種菌量の変化に伴う抗菌力 (MIC) の変化は、Mecillinam が有する特徴の1つと考えられるが、本剤の殺菌力について検討した TYBRING⁴⁾、中沢⁶⁾、GREENWOOD⁷⁾、西野⁸⁾ などによると 10^5 cells/ml あるいは 10^6 cells/ml では強い殺菌力を示すが、 10^7 cells/ml あるいは 10^8 cells/ml と菌量が増加するに従い殺菌力は低下し、作用は静菌的になるとしているが、本現象の最終的な説明は見られていない。また本剤の細菌に対する作用機作が従来のペニシリン系抗生剤と異なる^{6)9)~12)} ことから他剤 (Ampicillin あるいは cephalosporin 系抗生剤) との併用効果についても検討されている¹¹⁾¹³⁾、今後の詳細な報告が待たれる。さらに尿路感染症との関連からみれば、NaCl 濃度が高くなるに伴い Mecillinam の抗菌力が低下する (MIC が高くなる) との TYBRING¹⁵⁾ の報告も見逃せないものであろう。

Pivmecillinam の吸収、排泄については、われわれは 200 mg、400 mg の空腹時の1回投与につき cross over にて検討したが、血中濃度は dose response が見られた。また尿中排泄率は 200 mg 投与では、投与後6時間内に50.5%、400 mg 投与では、投与後6時間内に48.4%、12時間内に50.4%であった。清水¹⁵⁾によると本剤の体内動態は Ampicillin に類似しており、臓器内分布では、肝>腎の関係であるとのことであるが、われわれの成績では尿中濃度もほぼ満足すべきものであり、尿路感染症に対する経口治療剤として十分な抗菌効果が予想されるところである。

前述の如く Pivmecillinam の最も大きな特徴は gram 陰性桿菌、特に *E. coli* に対して強い抗菌力を有することにあるが、他方ではその抗菌力が接種菌量や塩濃度により大きな影響を受けることが、臨床的にどのように反映されるか興味の持たれるところである。われわれは単純性尿路感染症11例、複雑性尿路感染症8例に本剤を投与し、単純性尿路感染症80.0%、複雑性尿路感染症50%の有効率を得た。特に急性単純性膀胱炎8例 (1例は起炎菌が分離されなかったため除外) 中7例に効果がみられ、この群のみの有効率は88.8%であった。このなかには Mecillinam の抗菌力 (MIC) が弱いとされる *Staphylococcus aureus* によるものも含まれているが、少なくとも急性単純性膀胱炎に対しては、1日投与量200mg (50 mg \times 4回) という少量で充分臨床応用が可能であると考えられる。一方慢性単純性膀胱炎および慢性単純

性腎盂腎炎例では、いずれも1日投与量200 mg であるが、前者では細菌学的効果が得られなかったのに対し、後者では解熱効果および細菌学的効果が得られた。投与後にもなお尿中白血球が認められ、多少の不満は残るが、むしろ Pivmecillinam の投与量面での効果を評価すべきであろう。

慢性複雑性尿路感染症の場合には起炎菌は *E. coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa* および同定不能 gram 陰性桿菌と多彩であり、その病態も複雑である。われわれは慢性単純性尿路感染症2例 (有効1例、無効1例) および200 mg 投与の慢性複雑性膀胱炎2例 (いずれも無効) の経験から他の6例には本剤としては大量の800 mg から1,200 mgを用いたが、この大量投与群での有効率は66.6%と良好であった。特に、*Klebsiella pneumoniae* による2例の中1例に有効を得たことは、注目すべきことであろう。

今回投与した19例中4例に発疹あるいは消化器症状が認められた。いずれも比較的軽度であり、投与中止に至るものではなかったが、本剤もペニシリン系薬剤の一員である以上、アレルギー性反応に起因する副作用は常に念頭に置く必要がある。

結 語

(I) 抗菌力 (MIC)

Mecillinam は *E. coli* に対しては接種菌量が 10^6 cells/ml では優れた抗菌力 (MIC) を示すが、 10^8 cells/ml では、高い MIC を示すものが多かった。*Proteus*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa* では 10^6 cells/ml、 10^8 cells/ml のいずれにおいても多くは高い MIC が認められた。

(II) 吸収、排泄

Pivmecillinam 200 mg を空腹時1回投与した場合最高血中濃度は、投与1時間後で平均 $2.8 \mu\text{g/ml}$ であり、半減期は平均1.5時間であった。400 mg を空腹時1回投与した場合には、やはり投与1時間後に平均 $4.4 \mu\text{g/ml}$ の最高血中濃度が得られ、半減期は平均1.7時間であった。尿中排泄率は200 mg 投与の場合には投与後6時間内に50.4%、また400 mg 投与の場合には投与後12時間内に、50.5%であった。

(III) 臨床成績

(1) 尿路感染症18例に対する有効率は、急性単純性尿路感染症 (急性単純性膀胱炎) 8例では88.8%、慢性単純性尿路感染症2例 (慢性単純性膀胱炎1例、慢性単純性腎盂腎炎1例) では50%、また慢性複雑性尿路感染症8例 (慢性複雑性膀胱炎4例、および慢性複雑性腎盂腎

炎4例)では50%であった。

(2) 副作用として3例に発疹, 2例に消化器症状が認められた。

(3) 以上の臨床経験より, 急性単純性膀胱炎に対しては, 1日200mg投与で十分な効果が期待されるが, 慢性複雑性尿路感染症に対しては, 1日1,000mg前後の投与量が必要であろう。さらに今後の課題として他剤との併用を臨床的にも検討すべきであろうと考える。

文 献

- 1) MIC測定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23: 巻頭, 1975
- 2) 河村信夫 他: 尿路感染症に対する評価の基準について—急性症—。第64回日本泌尿器科学会総会予稿集, p. 95
- 3) LUND, F. & L. TYBRING: 6β -Amidinopenicillanic acids—a new group of antibiotics. Nature New Biology 236: 135, 1972
- 4) TYBRING, L.: Mecillinam (FL-1060), a 6β -amidinopenicillanic acid derivative: *in vitro* evaluation. Antimicrob. Agents & Chemoth. 8: 266, 1975
- 5) NEU, H.: Mecillinam a novel penicillanic acid derivative with unusual activity against gram-negative bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 9: 793, 1973
- 6) 中沢昭三: Pivmecillinam の抗菌力。第24回化学療法学会抄録集, 新薬シンポジウム—Pivmecillinam, 1976, 東京
- 7) GREENWOOD, D. & F. O'GRADY: FL-1060, a new beta-lactam antibiotic with novel properties. J. Clin. Path. 26: 1, 1973
- 8) 西野武志, 山岸純一, 山田作夫, 杉原芳樹, 中沢昭三: Mecillinam の抗菌作用に関する研究。第24回化学療法学会抄録集 p. 90, 1976
- 9) MELCHIOR, N.; J. BLOM, L. TYBRING & A. BIRCH-ANDERSON: Light and electronmicroscopy of the early response of *Escherichia coli* to a 6β -amidinopenicillanic acid. Acta. Path. Microb. Scand. Section B. 81: 393, 1973
- 10) MATSUHASHI, S.; T. KAMIRYO, P. BLUMBERG, P. LINNET, E. WILLOUGHY & J. STROMINGER: Mechanism of action and development of resistance to a new amidinopenicillin. J. Bacteriol. 117: 578, 1974
- 11) 紺野昌俊, 生方公子, 高橋洋子, 藤井良知: Mecillinam の抗菌作用に対する特異性と他剤との併用効果について。第24回化学療法学会総会抄録集 p. 91, 1976
- 12) PARK, J. & L. BURMAN: FL-1060 a new penicillin with a unique mode of action. Biochem. Biophys. Res. Commun. 51: 863, 1973
- 13) BALTIMORE, R.; J. KLEIN, C. WILCOX & M. FINLAND: Synergy of Mecillinam (FL-1060) with penicillins and cephalosporins against *Proteus* and *Klebsiella*, with observations on combinations with other antibiotics against other bacterial species. Antimicrob. Agents & Chemoth. 9: 701, 1976
- 14) TYBRING, L. & N. MELCHIOR: Mecillinam (FL-1060) a new 6β -amidinopenicillanic acid derivative: bacterial action and synergy *in vitro*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 8: 271, 1975
- 15) 清水喜八郎: Pivmecillinam の吸収, 排泄, 分布, 体謝。第24回化学療法学会総会抄録集, 新薬シンポジウム—Pivmecillinam, 1976, 東京

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON PIVMECILLINAM

AKIRA NISHIO, SHINICHI MIYAMOTO, MASATOSHI TANAKA, SHIGERU SAKAI,
AKIKO HOSHIKAWA and YOSHIAKI KUMAMOTO
Urological department of Sapporo Medical College

Laboratory and clinical studies on pivmecillinam, a new 6β -amidinopenicillanic acid, were carried out and the following results were obtained.

1) Antimicrobial activity (Minimum Inhibitory Concentration) : Excellent antibacterial activity was revealed against *E. coli* at 10^6 cells/ml inoculum size, but poor against *Klebsiella pneumonia*, *Proteus* and *Pseudomonas aeruginosa*.

2) In cross over method, average peak blood level of 3 fasting healthy adults was $2.1 \mu\text{g/ml}$ 1 hour after 200 mg dosing with half life of 1.5 hour, and $4.4 \mu\text{g/ml}$ 1 hour after 400 mg dosing with half life of 1.7 hour.

Urinary excretion were 50.4% for 6 hours in the former and 50.5% for 12 hours in the latter situation.

In the patient with mildly impaired renal function, peak blood level was $0.8 \mu\text{g/ml}$ 1 hour after 100 mg dosing with half life of 3.5 hours. Urinary excretion was 27% for 12 hours.

3) In clinical use seven of 8 simple acute urinary tract infection (simple acute cystitis) and one of 2 simple chronic urinary tract infection responded satisfactorily to pivmecillinam. And Four of 8 complicated chronic urinary tract infection responded satisfactorily.

These results suggest that about 200mg daily will be sufficient for simple acute cystitis., but for complicated chronic urinary tract infection around 1,000 mg will be required.