

Pivmecillinam の基礎的、臨床的検討

堀江正宣・塩味陽子・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(主任：西浦常雄教授)

A 緒 言

Pivmecillinam は、6位の側鎖の acyl 結合が amidino 結合になっている特異な化学構造を持つ新合成ペニシリンであって、経口投与後、腸管粘膜のエステラーゼによって加水分解を受け、Mecillinam となり抗菌力を発揮する。

各種の抗生剤が使用される中で、現在 ABPC 耐性の *E. coli* が増加しつつある傾向にあり、この種の菌に抗菌力を持つ薬剤の出現が強く望まれている。

そこで、本剤の開発目的であるグラム陰性桿菌群、また ABPC 耐性菌に対して有効であるかどうかを含めた、若干の基礎的検討、ならびに臨床効果についての検討を加える機会を得たので報告する。

B 基礎的検討

1. 抗菌力の検討

1) 実験方法

当教室保存の尿路由来の臨床分離株である *E. coli* 106株、*Klebsiella* 60株、*Proteus mirabilis* 59株について、ABPCを対照薬剤として Pivmecillinam と Mecillinam の MIC を測定した。なお、培地は Heart Infusion Agar (栄研) とし、測定法は日本化学療法学会標準法に従った。

2) 実験成績

臨床分離 *E. coli* については、MIC の peak は原液接種では、Pivmecillinam が 50  $\mu\text{g/ml}$ 、Mecillinam が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  に、ABPC は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に認められたが、100倍希釈菌液接種では、Pivmecillinam は、0.78  $\mu\text{g/ml}$ 、Mecillinam は、0.39  $\mu\text{g/ml}$  に peak を認め、*E. coli* に対する本剤の抗菌力は菌数により著るしく影響を受けるものと思われた (Fig. 1, 2)。

*Klebsiella* では、3剤ともに 100  $\mu\text{g/ml}$  以上に70%以上が集中し、菌数による影響も *E. coli* の場合ほど著明ではなかった (Fig. 3, 4)。

また *Proteus mirabilis* においても、peak は3剤とも 100  $\mu\text{g/ml}$  以上にあり菌数の影響は少なかった

Fig. 1 Sensitivity distribution of *E. coli* isolated from urinary tract  
Inoculum size  $10^8/\text{ml}$  (106 strains)

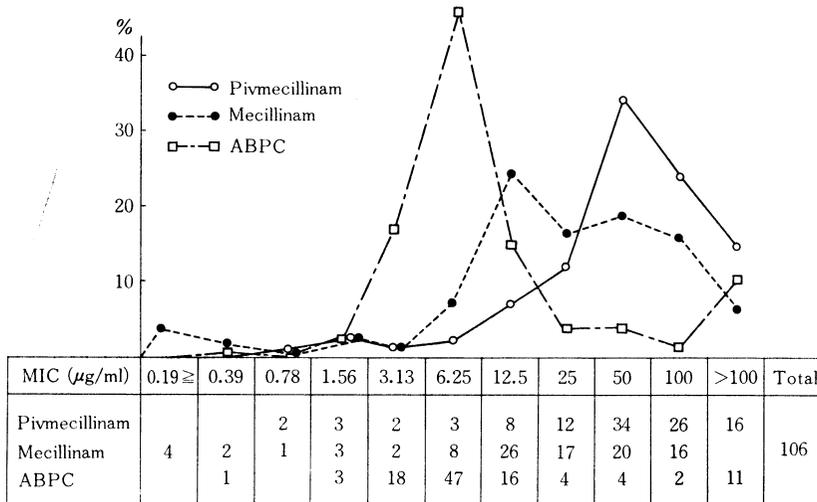


Fig. 2 Sensitivity distribution of *E. coli* isolated from urinary tract  
Inoculum size 10<sup>6</sup>/ml (106 strains)

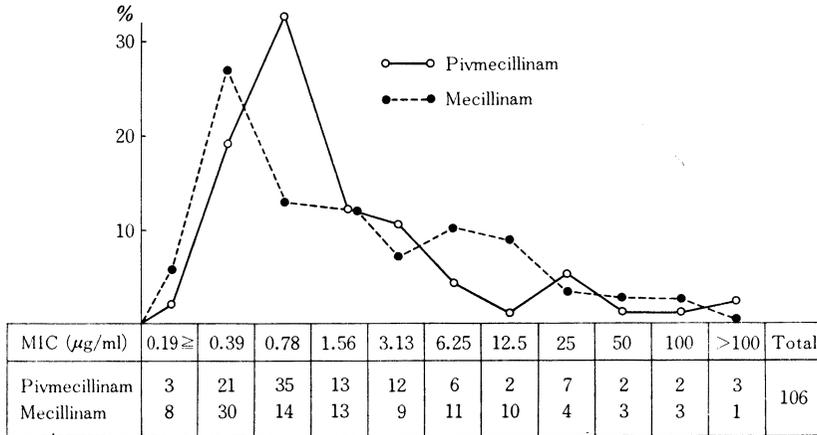


Fig. 3 Sensitivity distribution of *Klebsiella* isolated from urinary tract  
Inoculum size 10<sup>8</sup>/ml (60 strains)

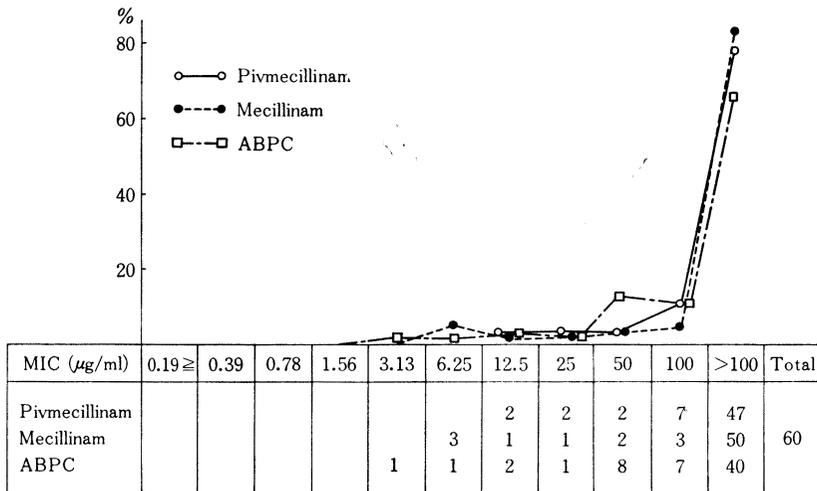


Fig. 4 Sensitivity distribution of *Klebsiella* isolated from urinary tract  
Inoculum size 10<sup>6</sup>/ml (60 strains)

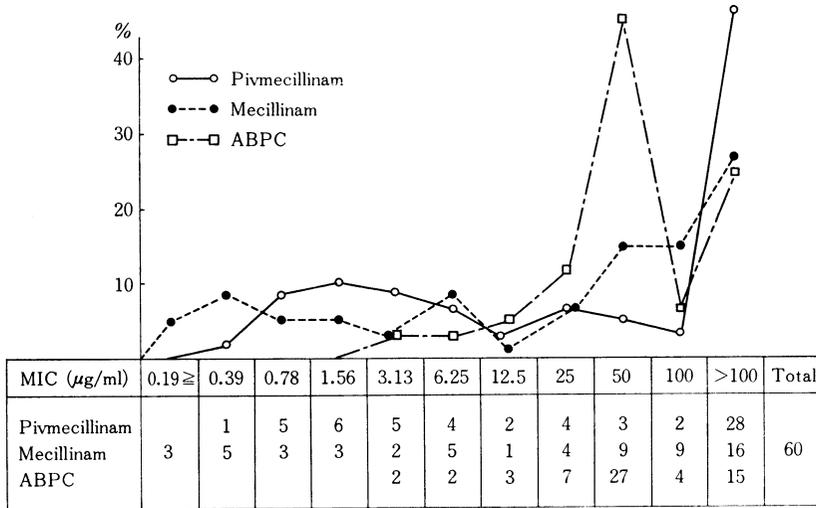


Fig. 5 Sensitivity distribution of *Proteus mirabilis* isolated from urinary tract  
Inoculum size 10<sup>8</sup>/ml (59 strains)

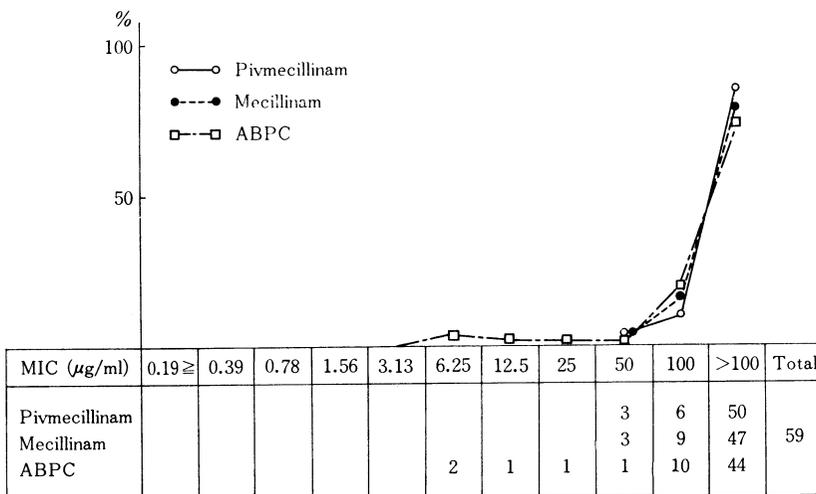
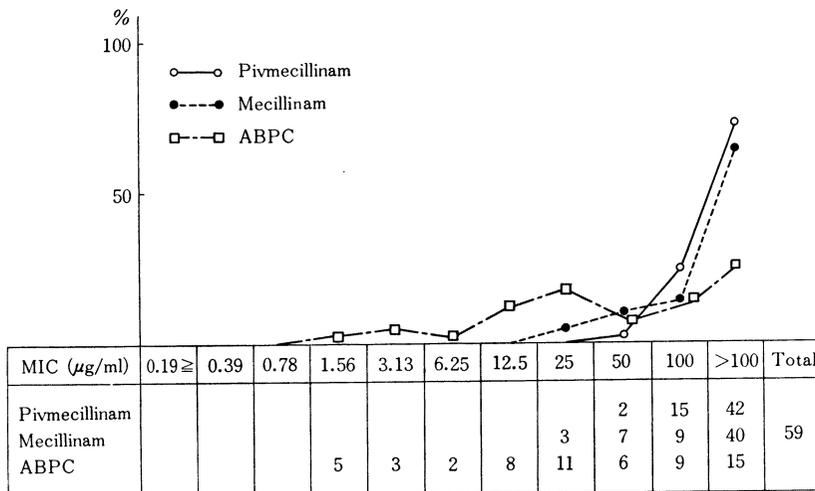


Fig. 6 Sensitivity distribution of *Proteus mirabilis* isolated from urinary tract  
Inoculum size 10<sup>6</sup>/ml (59 strains)



(Fig. 5, 6).

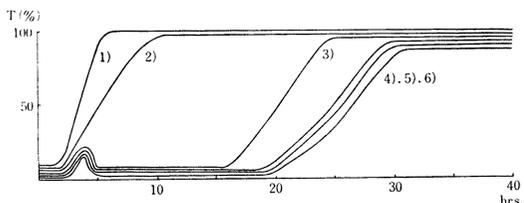
2. Biophotometer による増殖抑制効果の検討

1) 実験方法

Mecillinam の *E. coli* に対する増殖抑制態度をみるために、biophotometer (Bio-Log II) を用いて検討した。次いで、GREENWOOD ら<sup>1)</sup> の β-lactam 系薬剤間の相乗作用の報告に基づき、Mecillinam と CEX 間の相乗効果の有無を ABPC を対照薬剤として検討した。薬剤濃度は以下の如く、すべて合計 1/2 MIC になるようにした。すなわち 1) Control 2) Mecillinam 1/2 MIC 3) ABPC 1/2 MIC 4) CEX 1/2 MIC 5) Mecillinam 1/4 MIC+CEX 1/4 MIC 6) ABPC 1/4 MIC+CEX 1/4

Fig. 7 Growth inhibition of Mecillinam against *E. coli*

Strain : *E. coli* NIHJ JC-2  
Inoculum size : 8.8 × 10<sup>6</sup>/ml  
MIC : 25 μg/ml



Note. : No. are as follows, 1) Control 2) 1/16 MIC 3) 1/8 MIC 4) 1/4 MIC 5) 1/2 MIC 6) 1 MIC

MIC

である。なお検定菌には、*E. coli* NIHJ JC-2 株を用いたが、各薬剤の MIC は Mecillinam 25 μg/ml, ABPC 6.25 μg/ml, CEX 12.5 μg/ml であった。

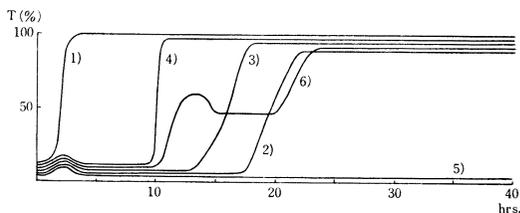
2) 実験成績

まず、Mecillinam の 1 MIC から 1/16 MIC 添加時の *E. coli* NIHJ JC-2 株に対する増殖抑制態度をみると、1/8 MIC の低濃度でも 18 時間迄 growth inhibition を示し、かなりの低濃度でも、菌の発育阻止を認めた (Fig. 7)。

次いで CEX との相乗効果については、CEX, ABPC,

Fig. 8 Synergism of Mecillinam and ABPC with CEX against *E. coli*

Strain : *E. coli* NIHJ JC-2  
Inoculum size : 1 × 10<sup>6</sup>/ml  
MIC : Mecillinam 25 μg/ml  
ABPC 6.25 μg/ml  
CEX 12.5 μg/ml



Note. : No. are as follows, 1) Control 2) Mecillinam 1/2MIC 3) ABPC 1/2MIC 4) CEX 1/2MIC 5) Mecillinam 1/4MIC + CEX 1/4MIC 6) ABPC 1/4MIC + CEX 1/4MIC

Mecillinam の各々  $\frac{1}{2}$  MIC の抑制時間は、それぞれ、10 hrs., 16 hrs., 20hrs. であったが、ABPC  $\frac{1}{4}$  MIC + CEX  $\frac{1}{4}$  MIC は 10 hrs. 過ぎで、一旦増殖を開始するが、22 hrs. まで発育抑制を示し、Mecillinam  $\frac{1}{4}$  MIC + CEX  $\frac{1}{4}$  MIC では、40 hrs. まで完全に菌の発育抑制を認めた。すなわち Mecillinam, ABPC ともに CEX との間に相乗効果を認めるが、Mecillinam のほうがより優れている結果を得た (Fig. 8)。

### 3. ABPC 耐性菌に対する抗菌力及び耐性獲得の検討

#### 1) 実験方法

先の1の検討で、ABPC 耐性で Pivmecillinam に感受性のある菌株例を認めなかったため、別 series の検討例である急性単純性膀胱炎約 400 例の中から 15 株の ABPC 100  $\mu$ g/ml 以上の耐性菌をみつけ本剤の抗菌力を検討した。

次に、試験管内で ABPC を対照薬剤にして、Mecillinam の耐性獲得実験を継代培養法で検討した。strain には *E. coli* NIHJ JC-2 株と、臨床分離 *E. coli* のうち、Mecillinam に感受性のある菌の一株を用い、計15日間、12代まで検討した。培地は Trypticase Soy broth (BBL) を用い、MIC 測定は液体培地希釈法を用いた。

#### 2) 実験成績

No. 14 以外はすべて ABPC に対していわゆる高度耐性菌であるが、そのほとんどはやはり本剤に対しても高度耐性であった。しかし\*じるしの No. 8, 9, 15 では

ABPC で 1,600  $\mu$ g/ml 以上のものが Mecillinam に対しては感受性を示し、特に  $10^6$  の order では 0.39~3.13  $\mu$ g/ml と、かなりの抗菌力を示した (Table 1)。

次に、試験管内での Mecillinam の耐性獲得実験を継代培養法で検討した成績では、Mecillinam は、4代で既に100  $\mu$ g/ml 11代で 100  $\mu$ g/ml 以上と、ABPC に比較して耐性獲得が容易である結果を得た (Fig. 9)。

### 4. 尿中排泄の検討

#### 1) 実験方法

健康人男子 1 名に、空腹時 Pivmecillinam 150 mg (50 mg  $\times$  3 tab.) を一回服用させ、30分、1, 2, 4, 6 時間後の尿を採取し、尿中濃度を cup 法で測定した。検定菌には、*E. coli* NIHJ および *Bacillus subtilis* PCI-219 株を用い、培地はそれぞれ Bacto antibiotic assay medium 4 (Difco), Heart Infusion Agar (榮研) を使用し、各々、検出域についても検討した。検体はミリポアフィルタで滅菌後、pH 7.0 の 0.1M リン酸緩衝液で希釈した。

#### 2) 実験成績

まず、検定菌に *E. coli* NIHJ 株を用い、Difco-medium 4 で作製した standard curve の検出域は、1.125  $\mu$ g/ml~2  $\mu$ g/ml であり、尿中濃度測定にあたり、原尿を100~1,000倍の希釈を必要とした。これに基く、尿中濃度の peak は、0.5~1 時間にあり 596  $\mu$ g/ml であった。6 時間までの回収率は、35%であった (Fig. 10)。

Table 1 MIC of Pivmecillinam to so-called highly-resistant-strains against ABPC

| No. | Strain                  | ABPC   |        | Mecillinam |        | Pivmecillinam |        |
|-----|-------------------------|--------|--------|------------|--------|---------------|--------|
|     |                         | $10^8$ | $10^6$ | $10^8$     | $10^6$ | $10^8$        | $10^6$ |
| 1   | <i>E. coli</i>          | 1600   | 800    | 1600       | 400    | 1600          | 1600   |
| 2   | <i>E. coli</i>          | 400    | 400    | 1600       | 400    | 1600          | 400    |
| 3   | <i>E. coli</i>          | 1600   | 400    | 400        | 50     | 200           | 200    |
| 4   | <i>E. coli</i>          | 1600   | 1600   | 1600       | 400    | 1600          | 1600   |
| 5   | <i>E. coli</i>          | 800    | 800    | 1600       | 100    | 1600          | 1600   |
| 6   | <i>E. coli</i>          | 400    | 400    | 800        | 3.13   | 400           | 400    |
| 7   | <i>E. coli</i>          | 1600   | 800    | 1600       | 25     | 1600          | 1600   |
| * 8 | <i>E. coli</i>          | 1600   | 800    | 50         | * 0.39 | 100           | 100    |
| * 9 | <i>E. coli</i>          | 1600   | 1600   | 50         | * 12.5 | 100           | 100    |
| 10  | <i>Klebsiella</i>       | 400    | 50     | 200        | 50     | 400           | 400    |
| 11  | <i>Klebsiella</i>       | 1600   | 1600   | 1600       | 1600   | 1600          | 1600   |
| 12  | <i>Klebsiella</i>       | 200    | 200    | 1600       | 1600   | 1600          | 1600   |
| 13  | <i>Klebsiella</i>       | 400    | 50     | 1600       | 200    | 1600          | 1600   |
| 14  | <i>Citrobacter</i>      | 100    | 50     | 400        | 100    | 400           | 400    |
| *15 | <i>Strept. faecalis</i> | 1600   | 800    | 25         | * 3.13 | 100           | 50     |

Fig. 9 Development of resistance of *E. coli* to Mecillinam and ABPC

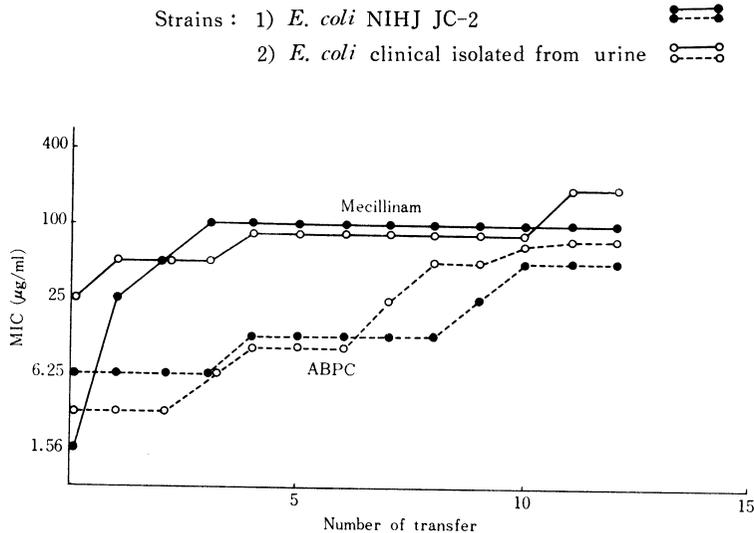
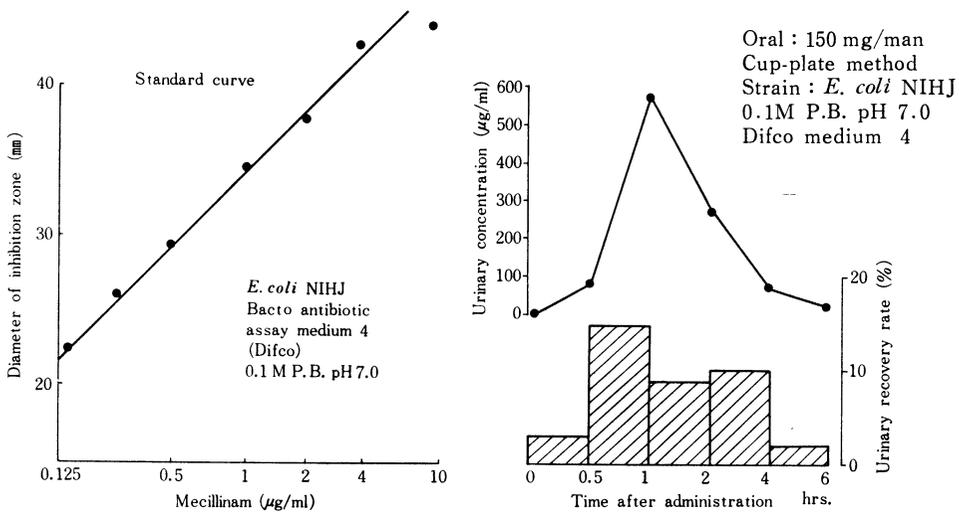


Fig. 10 Urinary excretion in man following oral administration of Pivmecillinam



次に、検定菌を *Bacillus subtilis* PCI-219 株とした場合の standard curve の検出域は、50~800 µg/ml で、これによる回収率も前者とほぼ同様の測定値を得た。しかし検出域が尿中濃度に一致する範囲にあって、検体の希釈を不要にしたこと、および阻止円が明確であるという利点を得た (Fig. 11)。

### 5. 尿中代謝物の検討

#### 1) 実験方法

Pivmecillinam の尿中代謝物の有無を確認する目的で、以下の検討を行った。まず、尿中濃度測定に用いた尿を、各2時間毎にプールし、透析膜 (<sup>18</sup>/<sub>32</sub> Visking company) 中で、polyethylene glycol (キシダ化学) を用い、4℃ 以下で約10倍濃縮して検体とし、thin layer

Fig. 11 Urinary excretion in man following oral administration of Pivmecillinam

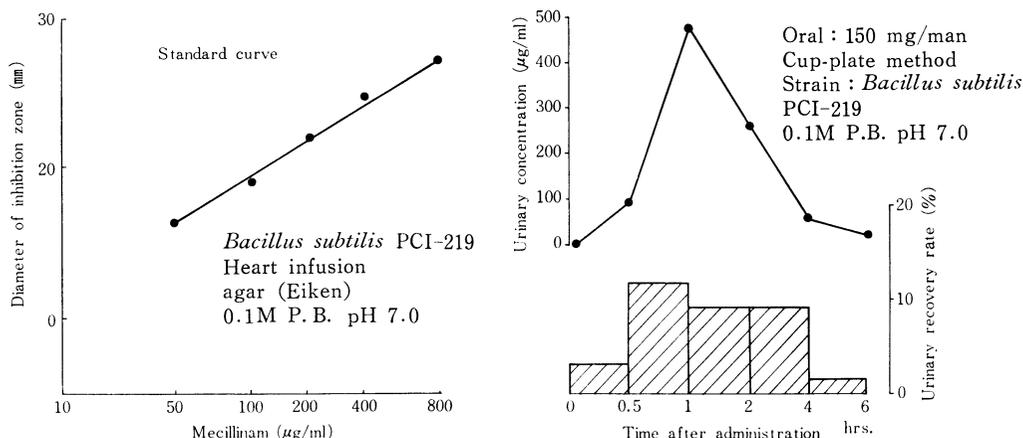
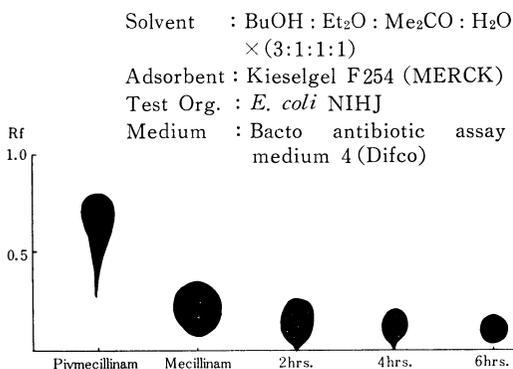


Fig. 12 Bioautogram of human urine after administration of Pivmecillinam



chromatography をあげ、bioautogram を作製した。solvent は、BuOH : Et<sub>2</sub>O : Me<sub>2</sub>CO : H<sub>2</sub>O = 3 : 1 : 1 : 1 を、adsorbent には Merck 社の Kieselgel F254 を、検定菌は *E. coli* NIHJ 株また medium には Bacto antibiotic assay medium 4 (Difco) を用いた。

## 2) 実験成績

Pivmecillinam を150 mg 服用後、2 hrs. から 6 hrs. まで、Mecillinam のみを検出し、Pivmecillinam の spot を認めなかった。すなわち、尿中には代謝産物の Mecillinam のみ検出し、唯一の尿中抗菌活性物質であることを確認した (Fig. 12)。

## C 臨床的検討

### 1. 対象および投与方法

各種の尿路感染症35例に、Pivmecillinam を投与して、

その効果を検討した。対象疾患は、急性単純性膀胱炎15例、慢性複雑性膀胱炎15例、慢性複雑性腎盂腎炎5例の計35例で、いずれも、昭和50年3月15日より、同9月27日までに、岐阜大学泌尿器科を訪れた外来および入院患者である。

Pivmecillinam は、1日投与量 150 mg と 300 mg 投与群の2群で検討し、それぞれ1回50 mg, 100 mg を3回毎食後に服用させ、5~7日間投与を原則とした。臨床効果の判定は症状、膿尿、細菌尿の3者に対する効果で行ない、著効、有効、無効の3段階に判定した。

## 2. 臨床成績

Pivmecillinam の投与を行った急性尿路感染症の症例を Table 2, 慢性尿路感染症を Table 3 にそれぞれ一括して示す。

尿路感染症に対する Pivmecillinam の臨床効果をまとめてみると、まず急性尿路感染症では、150 mg 投与群で、3例中、著効2例、無効1例であり、300 mg 投与群では、12例中、著効10例、有効2例と、薬剤投与量を増すことによって全例効果を認めるようになる。一方、慢性尿路感染症では、150 mg および 300 mg 投与群ともにその有効率は低く、全例20例中、著効1例、有効6例、無効13例で、有効率は35%と急性症に比して、かなり効果が悪くなる。しかし、慢性症においても dose response が認められた。(Table 4)

最後に副作用であるが、Pivmecillinam 投与35例中4例(11%)に副作用を認め、その内容は胃腸障害3例、外陰部掻痒感1例であった。このうち3例は300 mg 投与群であり、投与量を増すとそれだけ発現が多くなることを示している。更に、Pivmecillinam 投与前後に、

Table 2 Clinical cases

## I. Acute urinary tract infection

| No. | Sex<br>Age | Daily<br>dose<br>(mg)<br>× days | Diag. | Isolated organism     |                     |                                    | Effect      |             | Clinical<br>effect | Side<br>effect      |
|-----|------------|---------------------------------|-------|-----------------------|---------------------|------------------------------------|-------------|-------------|--------------------|---------------------|
|     |            |                                 |       | Strain                | Counts<br>cells/ml  | MIC<br>Pivmecillinam<br>Mecillinam | Pyuria      | Bacteriuria |                    |                     |
| 1   | 49 f       | 150×5                           | ASC   | <i>E. coli</i>        | >10 <sup>7</sup>    | 50<br>25                           | Disappeared | Eliminated  | Excellent          | (-)                 |
| 2   | 24 f       | 150×6                           | ASC   | <i>E. coli</i>        | >10 <sup>7</sup>    | 100<br>25                          | Disappeared | Eliminated  | Excellent          | (-)                 |
| 3   | 27 f       | 150×6                           | ASC   | <i>Proteus mirab.</i> | 5.2×10 <sup>6</sup> | >100<br>>100                       | Disappeared | Persisted   | Poor               | (-)                 |
| 4   | 23 f       | 300×4                           | ASC   | <i>E. coli</i>        | >10 <sup>7</sup>    |                                    | Disappeared | Eliminated  | Excellent          | Nausea<br>Retching  |
| 5   | 26 f       | 300×5                           | ASC   | <i>E. coli</i>        | >10 <sup>7</sup>    |                                    | Disappeared | Eliminated  | Excellent          | Nausea<br>Retching  |
| 6   | 80 f       | 300×5                           | ASC   | <i>E. coli</i>        | >10 <sup>7</sup>    | 100<br>100                         | Disappeared | Replaced    | Good               | (-)                 |
| 7   | 28 f       | 300×5                           | ASC   | <i>E. coli</i>        | 3×10 <sup>5</sup>   |                                    | Decreased   | Eliminated  | Good               | (-)                 |
| 8   | 34 f       | 300×6                           | ASC   | <i>E. coli</i>        | 1.7×10 <sup>6</sup> | 100<br>100                         | Disappeared | Eliminated  | Excellent          | (-)                 |
| 9   | 23 f       | 300×5                           | ASC   | <i>E. coli</i>        | 7×10 <sup>5</sup>   | 12.5<br>25                         | Disappeared | Eliminated  | Excellent          | (-)                 |
| 10  | 54 f       | 300×5                           | ASC   | <i>Klebsiella</i>     | >10 <sup>7</sup>    |                                    | Disappeared | Eliminated  | Excellent          | Pruritus<br>(Vulva) |
| 11  | 73 f       | 300×5                           | ASC   | <i>Proteus mirab.</i> | >10 <sup>7</sup>    |                                    | Disappeared | Eliminated  | Excellent          | (-)                 |
| 12  | 29 f       | 300×5                           | ASC   | <i>E. coli</i>        | 4×10 <sup>5</sup>   | 100<br>50                          | Disappeared | Eliminated  | Excellent          | (-)                 |
| 13  | 34 f       | 300×5                           | ASC   | <i>E. coli</i>        | 1×10 <sup>5</sup>   | 50<br>50                           | Disappeared | Eliminated  | Excellent          | (-)                 |
| 14  | 44 f       | 300×5                           | ASC   | <i>E. coli</i>        | 3.7×10 <sup>6</sup> | 50<br>50                           | Disappeared | Eliminated  | Excellent          | (-)                 |
| 15  | 76 f       | 300×5                           | ASC   | <i>E. coli</i>        | 2.5×10 <sup>4</sup> |                                    | Disappeared | Eliminated  | Excellent          | (-)                 |

ASC : Acute simple cystitis

Table 3 Clinical cases

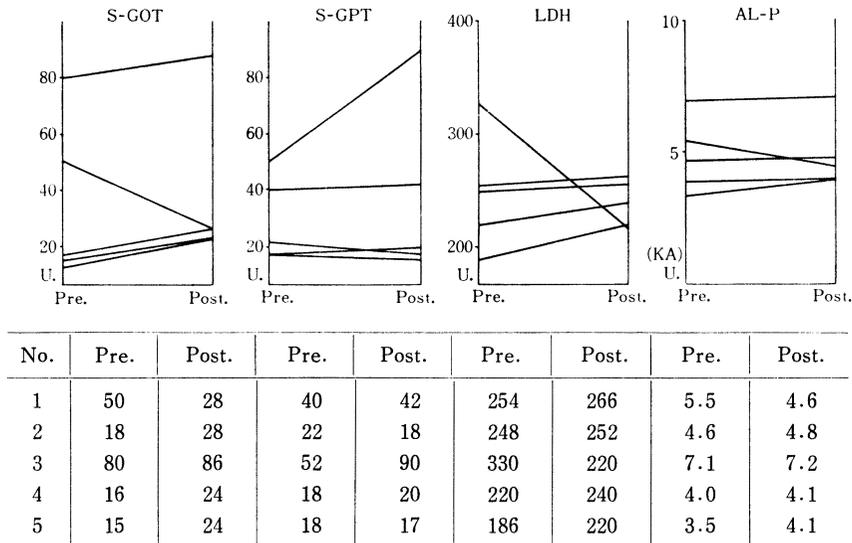
| No. | Sex<br>Age | Daily<br>dose<br>(mg)<br>× days | Diag. | Isolated organism                                 |                        | MIC<br>Pivmecillinam<br>Mecillinam | Effect      |                       | Clinical<br>effect | Side<br>effect     |
|-----|------------|---------------------------------|-------|---|------------------------|------------------------------------|-------------|-----------------------|--------------------|--------------------|
|     |            |                                 |       | Strain  | Counts<br>cells/ml     |                                    | Pyuria      | Bacteriuria           |                    |                    |
| 1   | 70 f       | 150×7                           | CCC   | GNB   | >10 <sup>7</sup>       | 100<br>100                         | Disappeared | Replaced              | Good               | (-)                |
| 2   | 43 f       | 150×7                           | CCC   | <i>E. coli</i>                                    | >10 <sup>7</sup>       | 50<br>50                           | Disappeared | Eliminated            | Excellent          | (-)                |
| 3   | 59 m       | 150×7                           | CCC   | <i>Citrobacter</i>                                | >10 <sup>7</sup>       | >100<br>100                        | Disappeared | Replaced              | Good               | (-)                |
| 4   | 76 m       | 150×6                           | CCC   | <i>Strept. faecalis</i>                           | 9.6 × 10 <sup>6</sup>  | >100<br>>100                       | Disappeared | Persisted             | Poor               | (-)                |
| 5   | 73 f       | 150×6                           | CCPN  | <i>Klebsiella</i>                                 | >10 <sup>7</sup>       | >100<br>>100                       | Disappeared | Persisted             | Poor               | (-)                |
| 6   | 68 m       | 150×5                           | CCC   | <i>E. coli</i><br><i>Strept. faecalis</i>         | >10 <sup>7</sup>       | >100<br>>100                       | Disappeared | Persisted             | Poor               | (-)                |
| 7   | 60 m       | 150×5                           | CCC   | <i>Pseudomonas aerug.</i>                         | 10 <sup>4</sup>        |                                    | Persisted   | Replaced              | Poor               | (-)                |
| 8   | 55 m       | 150×5                           | CCPN  | <i>E. coli</i>                                    | 5.9 × 10 <sup>6</sup>  | 50<br>50                           | Decreased   | Persisted             | Poor               | (-)                |
| 9   | 61 m       | 150×3                           | CCC   | <i>E. coli</i>                                    | 1.02 × 10 <sup>5</sup> | >100<br>>100                       | Persisted   | Persisted<br>Replaced | Poor               | Nausea<br>Retching |
| 10  | 68 f       | 150×5                           | CCC   | <i>Enterobacter</i>                               | 2.0 × 10 <sup>6</sup>  |                                    | Persisted   | Persisted             | Poor               | (-)                |
| 11  | 74 m       | 150×3                           | CCC   | <i>Serratia</i>                                   | >10 <sup>7</sup>       | >100<br>>100<br>>100               | Decreased   | Persisted             | Poor               | (-)                |
| 12  | 52 m       | 150×2                           | CCPN  | <i>Pseudomonas aerug.</i>                         | 2 × 10 <sup>5</sup>    | >100<br>>100<br>>100               | Persisted   | Persisted             | Poor               | (-)                |
| 13  | 47 f       | 150×7                           | CCC   | <i>E. coli</i>                                    | 4.1 × 10 <sup>6</sup>  | 100<br>25                          | Persisted   | Replaced              | Poor               | (-)                |
| 14  | 70 m       | 300×4                           | CCC   | <i>Strept. faecalis</i><br><i>Staph. epiderm.</i> | 4.8 × 10 <sup>6</sup>  |                                    | Decreased   | Persisted             | Poor               | (-)                |
| 15  | 65 f       | 300×5                           | CCPN  | <i>E. coli</i>                                    | >10 <sup>7</sup>       | 50<br>25<br>50                     | Persisted   | Eliminated            | Good               | (-)                |
| 16  | 55 m       | 300×5                           | CCPN  | <i>E. coli</i>                                    | >10 <sup>7</sup>       | 50<br>50                           | Persisted   | Eliminated            | Good               | (-)                |
| 17  | 53 f       | 300×5                           | CCC   | <i>E. coli</i>                                    | 4.3 × 10 <sup>6</sup>  | >100<br>100                        | Disappeared | Replaced              | Good               | (-)                |
| 18  | 15 m       | 300×5                           | CCC   | <i>Klebsiella</i>                                 | 4.8 × 10 <sup>6</sup>  | >100<br>>100                       | Persisted   | Persisted             | Poor               | (-)                |
| 19  | 48 m       | 300×5                           | CCC   | <i>Pseudomonas aerug.</i>                         | 1 × 10 <sup>5</sup>    |                                    | Persisted   | Persisted             | Poor               | (-)                |
| 20  | 72 m       | 300×5                           | CCC   | <i>E. coli</i>                                    | 4 × 10 <sup>5</sup>    | 25<br>12.5                         | Disappeared | Replaced              | Good               | (-)                |

CCC : Chronic complicated cystitis    CCPN : Chronic complicated pyelonephritis

Table 4 Effect of Pivmecillinam on UTI

| 〔1〕 Acute UTI              |            |              |           |      |      |                 |
|----------------------------|------------|--------------|-----------|------|------|-----------------|
| Diagnosis                  | Dose       | No. of cases | Excellent | Good | Poor | Efficiency Rate |
| Simple Cystitis            | 150 mg/day | 3            | 2         | 0    | 1    | 67%             |
|                            | 300 mg/day | 12           | 10        | 2    | 0    | 100%            |
| 〔2〕 Chronic UTI            |            |              |           |      |      |                 |
| Diagnosis                  | Dose       | No. of cases | Excellent | Good | Poor | Efficiency Rate |
| Complicated Cystitis       | 150 mg/day | 10           | 1         | 2    | 7    | 30%             |
|                            | 300 mg/day | 5            | 0         | 2    | 3    | 40%             |
| Complicated pyelonephritis | 150 mg/day | 3            | 0         | 0    | 3    | 0               |
|                            | 300 mg/day | 2            | 0         | 2    | 0    | 100%            |

Fig. 13 Influence of Pivmecillinam on the liver function



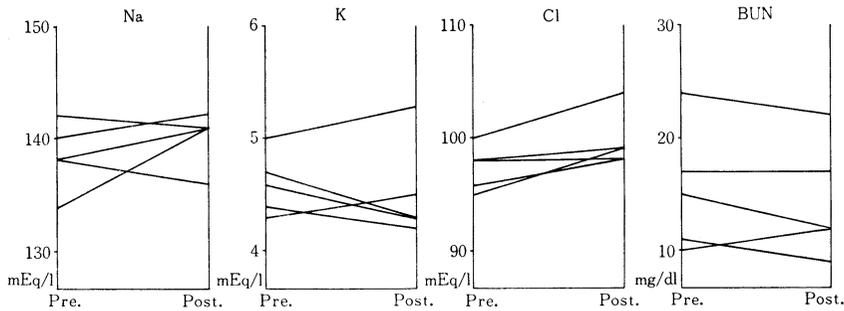
肝機能指標として、GOT、GPT、LDH、AL-P を各々 5 例、又腎機能の指標として、Na、Cl、BUN が測定してあるが、投与前から肝機能が悪かった 1 例 (No. 3 慢性複雑性膀胱炎症例 9) で投与後 GPT の上昇を認めた。この例では、投与後悪心、嘔気がはなはだしく薬剤投与の中止をせざるを得なかった (Fig. 13, 14)。

#### D 考 按

尿路感染症原因菌として頻度の高い *E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus mirabilis* に対する Mecillinam の MIC は、

ABPC のそれと比較して同程度もしくはそれ以下であった。しかし *E. coli* 106 株では、 $10^8$  の order で Pivmecillinam、Mecillinam は  $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.78 \mu\text{g/ml}$  とかなりの低濃度のところに peak を持つ点が注目される。河田ら<sup>2)</sup> の報告では最近、複雑性尿路感染症より分離された *E. coli* 39 株中、ABPC に  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC のものが 16 株 (41.2%) であった。このように近年 ABPC 耐性 *E. coli* が増加している点からも、本剤は或る程度の期待が持てるかもしれない。ABPC のディスク感受性と Pivmecillinam の効果<sup>3)</sup> で、ABPC

Fig. 14 Influence of Pivmecillinam on the renal function



| No. | Pre. | Post. | Pre. | Post. | Pre. | Post. | Pre. | Post. |
|-----|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|
| 1   | 138  | 136   | 5.0  | 5.3   | 100  | 104   | 24   | 22    |
| 2   | 142  | 141   | 4.3  | 4.5   | 98   | 99    | 17   | 17    |
| 3   | 140  | 142   | 4.7  | 4.3   | 98   | 98    | 15   | 12    |
| 4   | 138  | 141   | 4.6  | 4.3   | 96   | 98    | 10   | 12    |
| 5   | 134  | 141   | 4.4  | 4.2   | 95   | 99    | 11   | 9     |

耐性（ディスク感受性で（-））62例中、著効34例、有効20例と有効率87.1%と好成績を収めている点でもうなずける。また本剤の特徴は、MIC が著しく菌数の影響を受ける点である。特に *E. coli* に関しては、菌量を  $10^6$  にすると上述の如く、MIC の peak は原液のそれから6~7管程度の変動を認める。*Klebsiella* の場合にも、*E. coli* ほどではないが、接種菌量を  $10^6$  にすると、原液で 100  $\mu\text{g/ml}$  以上のものが、かなりの低い MIC を持つ菌株の増加を認める。この菌量と MIC の変動についての意義および機序は必ずしも明らかではないが、一応次のような問題点が考えられている。すなわち、(1) generation の問題<sup>3)</sup> (2) mutant (onestep mutation) の出現<sup>3)</sup> (3)  $\beta$ -lactamase の産生能<sup>3)</sup> (4) 抗菌作用機構の違い、などである。しかしいずれも決め手はなく、その機序解明には今後の検討が待たれる。また五島<sup>3)</sup> は、接種菌量の問題だけでなく、MIC 測定にあたって、培地の食塩濃度の違いにも注意を払うべきで、特に *E. coli*, *Serratia* では食塩濃度によりかなりの MIC 変動があると報告している。同様の報告は、GREENWOOD & O'GRADY<sup>4)</sup> もしており、培地の滲透圧という点で NaCl をとりあげている。いずれも高滲透圧（高濃度）の培地で、本剤の抗菌力は悪くなる。薬剤の作用で出現した spheroplast が osmotic protection で溶菌され難くなるためであろうとしている。

biophotometer による、 $\beta$ -lactam 系薬剤間の相乗効果の検討で、本剤と CEX 間には確かに相乗作用が認められ、ABPC と CEX のそれよりも優れていた。こ

の点は紺野<sup>3)</sup> の報告でも同様であり、*E. coli* で最も効果的で、*Klebsiella*, *Proteus* でも相乗効果を認めたとしている。更にこの併用効果を morphological にも検討している。GREENWOOD & O'GRADY<sup>4)</sup> は、 $\beta$ -lactam 系抗生剤相互の相乗作用の機序に次の3点をあげている。すなわち (1) Methicillin のペニシリナーゼ安定化作用 (2) CEX と Mecillinam の併用で個々の薬剤単独では不可能な spheroplast の形成 (3) CEX が広い濃度幅で filament を作る点を利用しての他剤の溶菌力を助長する作用である。今回の我々の実験は、この第(2)点を想定した検討であるが、Mecillinam の方が ABPC よりも優れた相乗効果を示した。また、逆の検討、すなわち ABPC に対してセファロsporin系薬剤間で種類を変えた検討についても、われわれはすでに行っており、CEX よりも CFT (Cafatrizine) のほうがすぐれていた<sup>5)</sup>。

Table 1 は、ABPC 耐性菌に対する本剤の抗菌力をみたものであるが、確かに、少数例ではあるが著しい抗菌力を示めし、ABPC 耐性菌有効例が認められる。しかし、その頻度は必ずしも多くはないという印象がある。このように ABPC 耐性菌に対して有効例が認められる一つの原因は、本剤が  $\beta$ -lactamase にかかなり強い抵抗力を持つ点があげられる<sup>3)</sup>。

また、その反面、Fig. 9 で認められるように、ABPC に比較して本剤は耐性菌が出現しやすいことも事実であるようだ。この点に関しては、spheroplast のまま増殖を続けるという本剤の抗菌作用機構に問題があるのかも

しれない。

尿中濃度の peak は、服用後 0.5~1 時間にあり 6 時間回収率は、35%とやや成績が悪かった。尿中代謝物についても Pivmecillinam は検出されず全例 Mecillinam のみ検出され、尿中で抗菌力を発揮するのは Mecillinam であることが確認された。

臨床効果について、急性症では、15 例中、有効例は 14 例 (93%) と問題はないが、慢性症では、20 例中、有効例 7 例 (35%) と期待した程の効果は認められなかった。しかし慢性症で、有効率は 150 mg 投与群、23%、300 mg 投与群 57% と、投与量を増加すると成績がよくなる。石神の集計<sup>9)</sup>でも 400 mg までは、dose response が認められ、その有効率は 50% 内外である。いずれにしても慢性複雑性尿路感染症においても他剤と比較してそう遜色はない。

最後に、副作用であるが、胃腸障害 3 例と、本剤との因果関係は明瞭ではないが外陰部搔痒感を訴えた 1 例があり、薬剤の投与量に比例して副作用の発現が多くなることを認めた。

## E 結 語

Pivmecillinam について基礎的、臨床的検討を加えた結果、次のような結論を得た。

1) 本剤の MIC は、接種菌量によって著しく変動する。特に *E. coli* において著明で、 $10^8$  の order ではその MIC は ABPC により格段すぐれていた。菌量を減ずることによって MIC が好転する機序、またその臨床的意義は不明である。

2) 本剤と CEX 間には相乗効果が認められ、ABPC と CEX の場合よりも優れていた。

3) ABPC 高度耐性菌に対して、本剤が優れた抗菌

性を発揮する場合もある。しかしその頻度は必ずしも高くはない。

4) 本剤は ABPC に比較して、耐性菌の出現を招き易い。

5) 尿中濃度の peak は 0.5~1 時間にあり、6 時間回収率は 35%であった。また、尿中で抗菌力を発揮するのは Mecillinam である。

6) 臨床効果では、急性尿路感染症で有効率 93% と問題ないが、慢性症では、投与量を増加することによって或る程度 (300 mg 投与で有効率 57%) 治療効果をあげられるが副作用の発現も、薬剤投与量に比例して増えている点からみて、Pivmecillinam は主に急性または単純性尿路感染症に対して用いられるべき薬剤と考えられた。

## 文 献

- 1) GREENWOOD, D. & F. O'GRADY: Lysis enhancement: a novel form of interaction between  $\beta$ -lactam antibiotics. *J. Med. Microbiol.* 8: 205~208, 1975
- 2) 河田幸道, 坂 義人, 塩味陽子, 西浦常雄: 複雑性尿路感染症に対する Pipemidic acid と Ampicillin の二重盲検法による効果の比較. *Chemotherapy* 23: 3049~3063, 1975
- 3) 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, 1976 年 東京
- 4) GREENWOOD, D. & F. O'GRADY: FI-1060: A new beta-lactam antibiotic with novel property. *J. Clin. Path.* 26: 1~6, 1973
- 5) 栗山学, 堀江正宣, 塩味陽子, 河田幸道, 西浦常雄: Cefatrizine (S-640P) の基礎的、臨床的検討. *Chemotherapy* 投稿中

## BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON PIVMECILLINAM

MASANOBU HORIE, YOKO SHIOMI, YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

(Director : T. Nishiura)

A new antibiotic, pivmecillinam, was studied both bacteriologically and clinically in the urological field and following conclusion were obtained.

1) MIC of pivmecillinam against 106-urinary *E. coli*, 60-urinary *Klebsiella*, and 59-urinary *Proteus mirabilis* were equal to or inferior to those of ampicillin. MIC of this antibiotic is altered by inoculum size of the organisms, especially for *E. coli* strains. Pivmecillinam has an extremely high level of antimicrobial activity at a concentration of  $10^8$  of organism against *E. coli*.

2) Mecillinam had superior synergistic ability to cefalexin than ampicillin against *E. coli* NIHJ JC-2.

3) Pivmecillinam may have an excellent antimicrobial activity to so called highly resistant strains against ampicillin. But these strains have not always been in high frequency.

4) The organism contacted with mecillinam is likely to gain resistance more easily than those done with ampicillin.

5) Urinary concentration of mecillinam reached its peak at 0.5-1 hours after oral administration of 150 mg of pivmecillinam and urinary recovery rate for 6 hours was about 35%. By the result of bioautogram, there were no antibacterial substances in urine except mecillinam.

6) The therapeutic efficacy of the drug evaluated in 35 patients with UTI. 14/15 patients with acute UTI exhibited excellent or good response to pivmecillinam treatment, but efficiency rate of chronic UTI was not so good ; 35%.

7) Side effects were noted in 4 out of 35 cases, three were gastrointestinal symptoms and other one showed pruritus at the external genitalia.