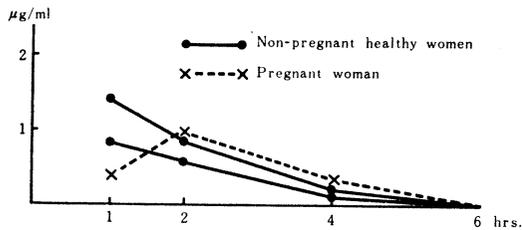


Fig. 2 Blood level of Mecillinam (100 mg)



ABPC では接種菌量の影響をほとんど受けなかった。

2) 血中濃度

健常非妊婦 2 例, 産婦 1 例に Pivmecillinam を 1 回 100 mg 経口投与し, 経時的に Mecillinam の血中濃度を測定した。方法は *E. coli* NIHJ を検定菌として cup 法で測定した。

結果は Fig. 2 に示すように健常非妊婦の場合は 1 時間後にピークがみられ, 平均 1.2 µg/ml 程度であるが, 産婦では 2 時間後にピーク (1.0 µg/ml) がみられた。ただ産婦の場合 1 例のみの成績であり, 妊娠という特殊条件下, 分娩時に採血したという影響が考えられる。両群いずれの場合も投与 6 時間後には本剤は測定不能であった。

3) 臍帯血, 羊水移行

Mecillinam の臍帯血, 羊水移行を検討するために, 7 例の産婦に分娩時胎児娩出前に Pivmecillinam を 1 回内服投与し, 母体血, 臍帯血, 羊水を分娩時に採取し, 測定に供した。投与量は 100 mg 5 例, 200 mg 2 例である。

結果は Table 2, Fig. 3, 4 に示すように 100 mg 投与後 1 時間 40 分 ~ 2 時間 25 分の臍帯血中濃度は 0.24 µg/ml ~ 0.37 µg/ml の濃度を示し, 母体血中の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{4}$ の移行がみられ, 投与後 2 時間 50 分の採取例では痕跡程度で

あるが, 投与後 5 時間 30 分の例では本剤の移行は認められなかった。また 200 mg 1 回投与では 2 時間 10 分の採取例で 0.68 µg/ml (母体血 1.52 µg/ml) の臍帯血中濃度を示すが, 3 時間 45 分では本剤の移行は証明されなかった。また羊水中には 1 回投与では 100 mg, 200 mg 投与のいずれも本剤は測定不能であった。

しかし本剤を 6 時間毎に 3 ~ 4 回連続投与し, 最終投与後の臍帯血, 羊水中濃度を母体血中濃度と併せて検討したところ, 最終投与後 1 時間 20 分, 4 時間 10 分の採取例では臍帯血中濃度が 0.58, 0.22 µg/ml, 羊水中濃度が 0.30, 0.48 µg/ml となり, 4 時間 10 分の場合は羊水中濃度が臍帯血中濃度を上廻った成績が得られた (Table 3, Fig. 5)。

(II) 臨床試験

Pivmecillinam を産婦人科領域の臨床応用として尿路感染症, 骨盤内感染症など計 48 例に使用した。1 日投与量の内訳は 200 mg 5 例, 300 mg 3 例, 400 mg 40 例で 1 日 3 ~ 4 回内服投与し, 総投与量は 0.8 ~ 2.8 g におよんだ。

効果判定基準は尿路感染症では投与後 3 ~ 4 日以内に菌が消失し, 自覚症状, 尿所見などが改善したものを有効とし, 十, 一の 2 段階で判定した。

1) 急性単純性尿路感染症

本剤を急性尿路感染症 36 例に使用した。対象は急性単純性膀胱炎 34 例, 急性単純性腎盂腎炎 2 例で, 年齢分布は 23 才 ~ 57 才である。起炎菌の内訳は *E. coli* が 30 例と大部分を占め, ほかに *Klebsiella* 3 例, *Staph. epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* 各 1 例が検出されている。

成績は Table 4 に示すごとく有効 34 例, 無効 2 例で 94.4% の有効率を得た。

Table 2 Concentration of Mecillinam in maternal blood, umbilical blood and amniotic fluid (Single administration)

Case	Time after administration	Dose	Maternal blood	Umbilical blood	Amniotic fluid
1	50 min.	100 mg	0.33*		n. d.
2	1 hr. 40 min.	"	1.13	0.24	n. d.
3	2 25	"	0.65	0.37	n. d.
4	2 50	"	0.41	trace	trace
5	5 30	"	0.30	n. d.	
6	2 10	200 mg	1.52	0.68	trace
7	3 45	"	0.58	trace	trace

* µg/ml n. d.: not detected

Fig. 3 Concentration of Mecillinam in maternal blood, umbilical blood and amniotic fluid (100 mg single administration)

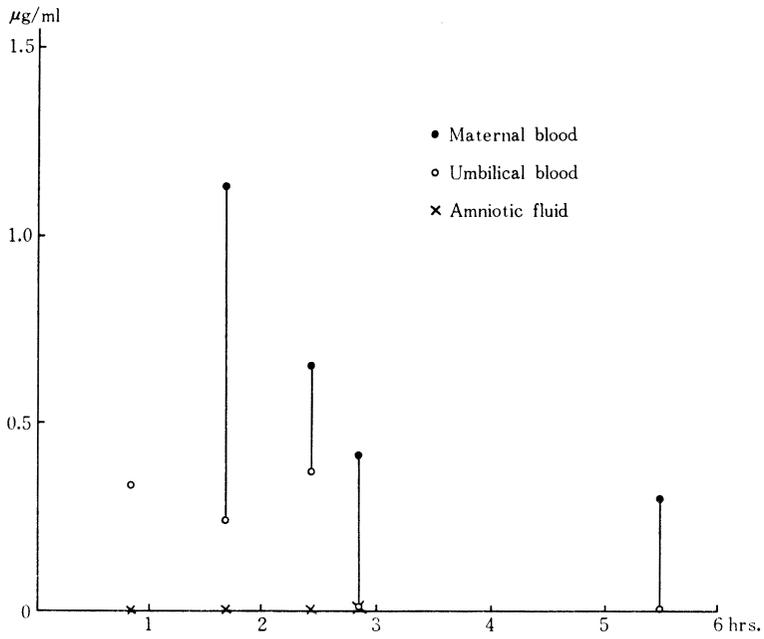


Fig. 4 Concentration of Mecillinam in maternal blood, umbilical blood and amniotic fluid (200 mg single administration)

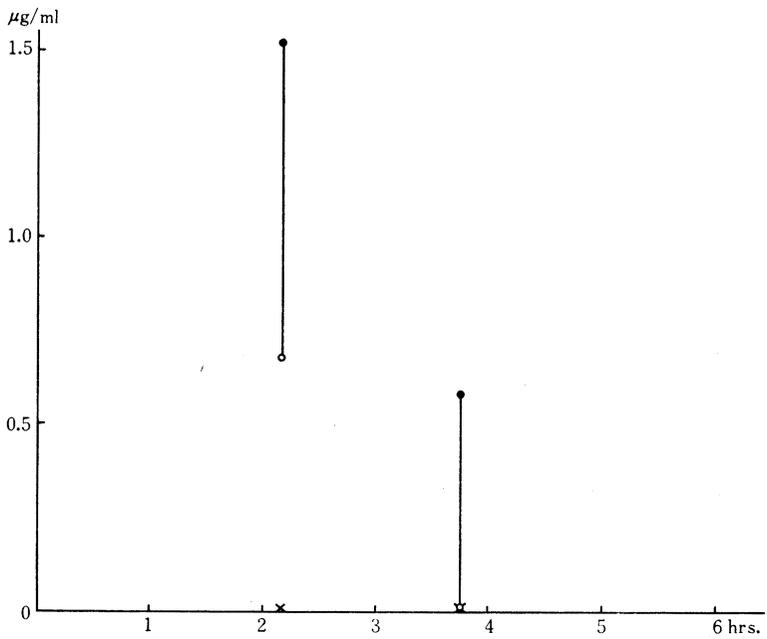
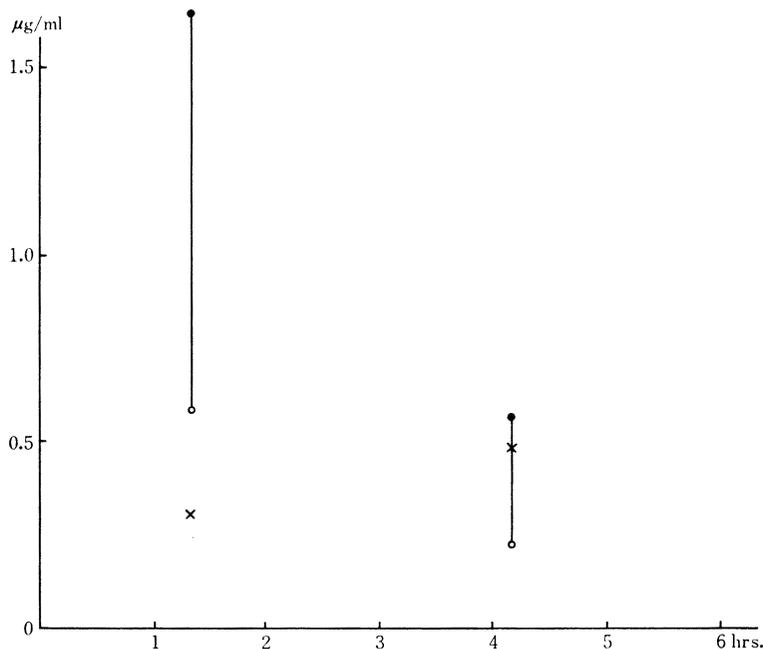


Table 3 Concentration of Mecillinam in maternal blood, umbilical blood and amniotic fluid (Continuous administration)

Case	Time after administration	Dose	Maternal blood	Umbilical blood	Amniotic fluid
8	1hr. 20 min.	100 mg×3	1.64*	0.58	0.30
9	4 10	100 mg×4	0.56	0.22	0.48

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

Fig. 5 Concentration of Mecillinam in maternal blood, umbilical blood and amniotic fluid (100 mg continuous administration)



菌種別効果は *E. coli* 30例全例有効, *Klebsiella* 1例有効, 2例無効, *Staph. epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* 各1例いずれも有効であった。すなわち2例の無効例はいずれも *Klebsiella* によるものであり, 内1例の Mecillinam 感受性は $>100 \mu\text{g/ml}$ で ABPC disk 感受性 (-) であった。有効例の尿中細菌消失, 症状消失乃至改善までの投与日数は平均 3~4 日である。また臨床効果と起炎菌の本剤に対する感受性試験の成績とはよく一致した。

2) 複雑性尿路感染症

対象は慢性膀胱炎 7 例, 慢性腎盂腎炎 2 例の計 9 例で罹患年齢は 27 才から 47 才である。いずれの例も 1 日量 400 mg で治療を行った。分離された起炎菌の内訳の主なるものは *E. coli* 2 例, *Klebsiella* 3 例, *Proteus mirabilis* 2 例, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus* 各 1 例で

あった。成績は Table 5 に示すごとく, 9 例中 3 例有効, 6 例無効の結果を得, 複雑性のものには内服である本剤の有効率が低い傾向が窺われた。今回の有効例は *E. coli*, *Proteus mirabilis*, および *Klebsiella* によるものであった。

3) 骨盤内感染症

子宮内膜炎, 子宮溜膿腫, 子宮付属器炎の 3 例に Pivmecillinam を 1 日量 400 mg 投与し, 少数例ながら骨盤内感染症の臨床効果を検討した。本症の効果判定基準は本剤投与により主要自他覚所見が 3 日以内に改善し, その後治癒した場合を有効と判定したものである。

結果は Table 6 に示すごとく, *E. coli* および *Staph. epidermidis* が陰内培養により検出された流産後の子宮内膜炎, および *E. coli* による子宮溜膿腫の例ではいずれも有効, 子宮付属器炎の症例では無効に終わった。

Table 4 Clinical results of Pivmecillinam (1. Simple acute urinary-tract infections)

No.	Name	Age	Diagnosis	Causative organism	Dose			Note (Clinical response)	Effect	Side effect
					Daily (mg)	Days	Total (g)			
1	M.N.	26	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	400	4	1.6	Trias(+) \rightarrow (-) ABPC(+) Mecillinam(0.39)	+	-
2	K.B.	33	"	<i>E. coli</i>	200	6	1.2	UF, SRU \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 5 ABPC(+) Mecillinam(0.19)	+	-
3	F.Y.	43	"	<i>E. coli</i>	400	4	1.6	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 3 Mecillinam(0.19)	+	-
4	T.I.	45	"	<i>E. coli</i>	400	5	2.0	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 4 ABPC(+) Mecillinam(0.19)	+	-
5	H.M.	32	"	<i>E. coli</i>	400	6	2.4	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 4 ABPC(+) Mecillinam(0.78)	+	-
6	S.S.	30	"	<i>E. coli</i>	200	5	1.0	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 3	+	-
7	F.I.	57	"	<i>Proteus mirabilis</i>	200	4	0.8	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 3	+	-
8	C.H.	30	"	<i>E. coli</i>	200	5	1.0	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 4 Mecillinam(0.19)	+	-
9	M.K.	31	"	<i>E. coli</i>	400	5	2.0	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 2 ABPC(+) Mecillinam(0.19)	+	-
10	S.M.	28	"	<i>E. coli</i>	400	6	2.4	UF, SRU \rightarrow (-) on day 4 Org. \rightarrow (-) on day 4 ABPC(+) Mecillinam(0.19)	+	-
11	N.S.	33	"	<i>E. coli</i>	300	5	1.5	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 4 ABPC(+) Mecillinam(0.19)	+	-
12	C.N.	39	"	<i>Klebsiella</i>	400	4	1.6	Trias(+) \rightarrow (+) Org. persisted ABPC(-) Mecillinam(>100)	-	-
13	S.F.	23	"	<i>E. coli</i>	400	5	2.0	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 3 Mecillinam(0.19)	+	-
14	K.S.	45	"	<i>E. coli</i>	400	5	2.0	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 4 ABPC(+) Mecillinam(0.19)	+	-
15	K.K.	34	"	<i>Staph. epidermidis</i>	300	5	1.5	UF, SRU \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 2 No response to NA.	+	-
16	M.S.	32	"	<i>E. coli</i>	300	6	1.8	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 4 ABPC(+) Mecillinam(0.19)	+	-
17	M.O.	56	"	<i>E. coli</i>	400	6	2.4	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 3 ABPC(+) Mecillinam(0.19)	+	-
18	S.M.	40	"	<i>E. coli</i>	400	5	2.0	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 2 ABPC(+) Mecillinam(0.19)	+	-
19	E.K.	27	"	<i>E. coli</i> (+) (<i>Enterococcus</i> (+))	400	7	2.8	UF, SRU \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 2 (Vaginomoniliasis) Mecillinam(0.78)	+	-
20	E.Y.	41	(Puerperium)	<i>E. coli</i>	400	5	2.0	UF, SRU \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 2	+	Nausea
21	H.M.	32	"	<i>E. coli</i>	400	5	2.0	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 2 ABPC(+) Mecillinam(0.19)	+	-
22	H.A.	23	(Puerperium)	<i>Klebsiella</i>	400	4	1.6	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 2 ABPC(+) Mecillinam(0.39)	+	-
23	I.Y.	31	"	<i>Klebsiella</i>	400	5	2.0	PU \rightarrow (+) Org. persisted	-	-
24	T.I.	21	(Puerperium)	<i>E. coli</i>	400	4	1.6	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 2 ABPC(+) Mecillinam(0.39)	+	-
25	E.M.	49	(After hysteromyectomy)	<i>E. coli</i>	200	5	1.0	UF, PU \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 4 ABPC(+) Mecillinam(0.19)	+	-
26	C.S.	44	(After hysteromyectomy)	<i>E. coli</i>	400	6	2.4	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 3 Mecillinam(0.19)	+	-
27	K.H.	29	"	<i>E. coli</i>	400	4	1.6	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 3 ABPC(+) Mecillinam(0.19)	+	-
28	T.M.	28	(Puerperium)	<i>E. coli</i>	400	4	1.6	UF, SRU \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 3 ABPC(+) Mecillinam(0.39)	+	-
29	R.I.	30	"	<i>E. coli</i>	400	6	2.4	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 3	+	-
30	Y.S.	27	"	<i>Enterobacter</i>	400	6	2.4	UF, SRU \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 4	+	-
31	K.M.	24	"	<i>E. coli</i>	400	4	1.6	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 2	+	-
32	T.I.	27	"	<i>E. coli</i>	400	6	2.4	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 3 Mecillinam(0.19)	+	-
33	K.M.	53	"	<i>E. coli</i>	400	5	2.0	UF, SRU \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 2 ABPC(+) Mecillinam(0.19)	+	Nausea
34	Y.M.	39	(After hysteromyectomy)	<i>E. coli</i>	400	6	2.4	Trias(+) \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 4 ABPC(+) Mecillinam(0.37)	+	-
35	M.M.	38	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	400	7	2.8	Fever \rightarrow (-) US \downarrow Org. \rightarrow (-) on day 5 ABPC(+) Mecillinam(0.39)	+	-
36	M.K.	28	"	<i>E. coli</i>	400	7	2.8	Fever, lumbalgia \rightarrow (-) Org. \rightarrow (-) on day 5 US \downarrow Mecillinam(0.19)	+	-

Org. : Organisms UF : Urinary frequency SRU : Sensation of residual urine US : Urinary sediment
PU : Pain on urination

Table 5 Clinical results of Pivmecillinam (2. Complicated urinary-tract infections)

No.	Name	Age	Diagnosis	Causative organism	Dose			Note (Clinical response)	Effect	Side effect
					Daily (mg)	Days	Total (g)			
1	M. S.	28	Chronic cystitis (Sequela of gestational toxicosis)	<i>E. coli</i>	400	7	2.8	UF, SRU→(-) Bacterilaurine during puerperium ABPC(++) Mecillinam(0.78)	+	--
2	Y. N.	37	(After prolapse of uterus op.)	<i>Klebsiella</i>	400	5	2.0	UF, SRU→(-) ABPC(++) Mecillinam(0.78)	+	-
3	F. T.	27	"	<i>Proteus mirabilis</i>	400	4	1.6	UF, SRU→(-) ABPC(++) (Relapse)	+	--
4	M. I.	46	(Radiotherapy for uterine cancer)	<i>Enterococcus</i>	400	4	1.6	SRU→(+) Org. persisted	-	--
5	T. Y.	24	"	<i>Proteus mirabilis</i> (<i>Enterococcus</i>)	400	5	2.0	UF, SRU→(-) → <i>Proteus, E. coli</i>	--	--
6	M. S.	40	(Ovarian cancer)	<i>E. coli</i>	400	5	2.0	Febricula persisted → <i>Pseudomonas</i> ABPC(-) Mecillinam(3.12)	--	--
7	T. H.	39	(After uterine cancer op.)	<i>Klebsiella</i>	400	6	2.4	SRU→(+) Org. persisted ABPC(-)	--	--
8	M. I.	43	Pyelonephritis (After uterine cancer op.)	<i>Proteus vulgaris</i> (<i>Citrobacter</i>)	400	4	1.6	Febricula, Org. persisted	--	--
9	T. A.	47	(After uterine cancer op.)	<i>Klebsiella</i> (++) (<i>Pseudomonas</i> (+))	400	5	2.0	Fever(39°C) ↓ ↗ Org. persisted <i>Klebsiella</i> , Mecillinam(25)	-	--

UF : Urinary frequency SRU : Sensation of residual urine Org. : Organism

Table 6 Clinical results of Pivmecillinam (3. Intra-pelvis infections)

No.	Name	Age	Diagnosis	Causative organism	Dose			Note (Clinical response)	Effect	Side effect
					Daily (mg)	Days	Total (g)			
1	Y. S.	24	Endometritis (After abortion)	<i>E. coli</i> (<i>Staph. epidermidis</i>)	400	7	2.8	Fever→ ↓ Tenderness, leukorrhagia ↓ WBC 12,900→9,200	+	-
2	T. K.	49	Pyometra (Uterine cancer)	<i>E. coli</i>	400	6	2.4	Fever→ ↓ Fluon flavus ↓ ABPC(++) Mecillinam(0.78)	+	-
3	M. S.	26	Adnexitis	—	400	5	2.0	Abdominal pain→, Tenderness persisted	-	--

Table 7 Clinical response classified by diagnosis and daily dose

Diagnosis		Daily dose (mg)	No. of cases treated	No. of cases responding	Effective rate
Urinary-tract infections	Simple	200	5	5	94.4%
		300	3	3	
		400	28(2)	26(2)	
	Complicated	400	9(2)	3(0)	33.3%
Intra-pelvis infections	Endometritis	400	3	2	66.7%
	Pyometra				
	Adnexitis				

() : Pyelonephritis

Table 9 Laboratory finding

No.	Name	Age	GOT		GPT		Al-P		BUN	
			Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	M. I.	46	28	32	19	24	4.4	3.8	14	12
2	M. S.	40	20	18	15	17	2.0	2.2	9	11
3	T. A.	47	39	36	30	32	5.2	5.6	13	16
4	M. K.	29	15	14	8	8	2.4	2.0	12	9
5	T. H.	39	28	26	21	16	5.5	5.0	10	16
6	M. M.	38	25	26	14	17	3.8	3.8	12	14
7	Y. M.	39	21	20	16	14	2.0	2.2	9	12
8	T. M.	28	19	16	12	10	2.0	2.4	15	11
9	Y. S.	24	21	24	17	18	4.0	4.0	9	11
10	T. K.	49	28	26	21	24	6.4	6.8	12	15
11	Y. N.	37	18	23	16	16	2.1	2.8	10	12

Table 8 Clinical response classified by causative organisms

Causative organisms	No. of cases	Good	Poor
<i>E. coli</i>	34(2)	33(2)	1
<i>Klebsiella</i>	6	2	4
<i>Proteus mirabilis</i>	3	2	1
<i>Enterobacter</i>	1	1	0
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0	1
<i>Enterococcus</i>	1	0	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1	0
Total	47	39	8

() : Intra-pelvis infectionss

4) 臨床成績のまとめ

以上の成績を総括すると産婦人科尿路感染症45例、骨盤内感染症3例併せて48例に本剤1日200mg~400mgを投与し、39例に効果が認められ、81.2%の有効率が得られた。その内訳は単純性尿路感染症では36例中34例有効で有効率は94.4%、複雑性尿路感染症では9例中3例有効(33.3%)、骨盤内感染症では3例中2例有効という成績である(Table 7)。

また菌種別には *E. coli* では34例中33例有効、*Klebsiella* 6例中2例有効、*Proteus mirabilis* 3例中2例有効、*Staph. aureus*, *Enterobacter* 各1例いずれも有効、*Proteus vulgaris*, *Enterococcus* 各1例いずれも無効であった(Table 8)。

5) 副作用

経口投与による副作用として、2例に軽度の胃腸症状の訴えが認められた程度であり、これも投与を中止する程ではなかった。また各種臨床検査については11例の入

院例について GOT, GPT, Al-P, BUN を投与前後で検討したが、特記すべき異常所見はなかった(Table 9)。

(III) ま と め

われわれは Pivmecillinam について若干の基礎的検討を行い、併せて産婦人科領域における臨床応用を試み次の成績を得た。

1) 最近分離した *E. coli*, *Klebsiella* について 10^6 /ml と 10^8 /ml の接種菌量にて ABPC と比較して Mecillinam の抗菌力を検討したが、 10^6 接種では両菌種とも Mecillinam と ABPC はほぼ同様な成績が得られた。一方 10^8 接種では両菌種とも Mecillinam の方が ABPC に比し、数倍優れた抗菌力を示した。

2) 吸収の検討では Pivmecillinam 1回内服時の健康人の血中濃度は1時間値にピークがあり、臍帯血にも移行がみられ、連続投与時では羊水中にも移行が証明された。

3) 産婦人科領域の尿路感染症および骨盤内感染症計48例に本剤を使用し、81.2%の有効率を得、また2例に軽度の胃腸症状の訴えをみた以外、特記すべき副作用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 (66) : 135~137, 1972
- 2) TYBRING, L. : Mecillinam (FL-1060), a 6 β -amidinopenicillanic acid derivative : In vitro evaluation. Antimicrob. Agents & Chemoth. 8(3) : 266~270, 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 Pivmecillinam, 1976年6月東京

CLINICAL STUDIES ON PIVMECILLINAM IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, MIKIHICO TANNO, TAKASHI KASHIWAGURA and SUMIE YUKAWA
Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University School of Medicine

Basic and clinical studies on pivmecillinam were performed in the field of obstetrics and gynecology to give the following results.

1. Antibacterial activities of mecillinam against clinically isolated *E. coli* and *Klebsiella* were determined in comparison with ampicillin. With inoculum size of 10^8 cells/ml, mecillinam showed as potent antibacterial activities as ampicillin did. While, with inoculum size of 10^9 cells/ml, mecillinam was more potent than ampicillin.

2. Healthy adults and pregnant women were orally given pivmecillinam. Peak plasma mecillinam level in healthy adults appeared one hour after a 100 mg dose. Mecillinam was proved to transfer into umbilical-cord blood. The antibiotic was detected also in amniotic fluid when given continually.

3. Forty-eight patients with urinary-tract infections or intra-pelvis infections were given pivmecillinam and 81.2% of the patients responded to therapy. No noteworthy side effects were observed except slight gastrointestinal disturbances in 2 cases.